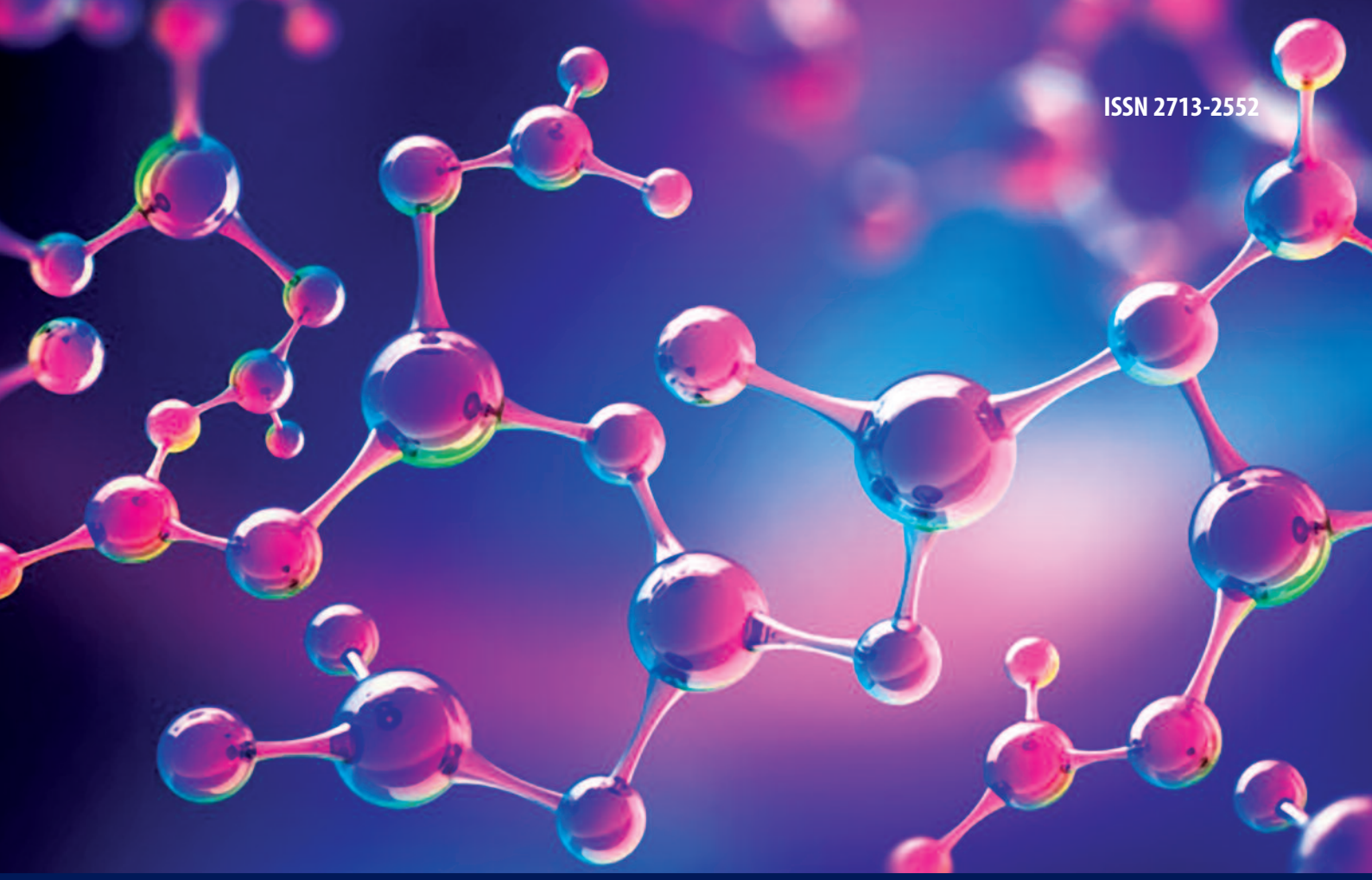


ISSN 2713-2552

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

По-прежнему ли необходимы клинические разборы?

Фармакологическая кардиоверсия фибрилляции предсердий

Вопросы гликемического контроля при сахарном диабете

Безопасность при антитромботической терапии

Поражения легких при поли- и дерматомиозите

Заболевания полости рта у пациентов с хронической почечной недостаточностью

№4 2021

MEDIAMEDICA

портал
CON-MED.RU

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

2021 / Том 2 / №4

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF
***Leonid I. Dvoretsky,** D. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)*
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

ММА «МедиаМедика»
Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru
Советник по управлению и развитию:
Т.Л. Скоробогат
Научный редактор: Д.А. Катаев
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru
Директор по рекламе:
Н.М. Сурова
Менеджеры по рекламе:
Направления
«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –
Т.А. Романовская
Направления
«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –
С.Ю. Шульгина
По вопросам рекламы:
Телефон: +7 (495) 926-29-83

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.
Учредитель: ИП Скоробогат Т.Л.
Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»
Почтовый адрес издателя: 127055, Москва, а/я 37
E-mail: media@con-med.ru
Адрес типографии:
125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6
Периодичность: 12 номеров в год.
Общий тираж: 30 тыс. экз.
Журнал распространяется бесплатно.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте con-med.ru
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.
Все права защищены. 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ

НЕВРОЛОГИЯ
Письмо в редакцию
Клинические разборы. По-прежнему ли они необходимы?
Л.Б. Лихтерман 6

КАРДИОЛОГИЯ
Материалы конференций
Эффективность и безопасность фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий
А.В. Тарасов 11

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
Материалы конференций
Современные потребности и возможности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на вариабельность
Т.Ю. Демидова, О.Д. Остроумова 14

Обзор и клинический случай
Долгий путь к COVID-19 у пациентов с ожирением
Ф.Х. Дзгоева, О.А. Радаева, М.И. Асадулаева, Е.М. Варданян, Д.С. Рафикова, Е.А. Трошина 19

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
Обзор
Клинические варианты поражения легких при поли- и дерматомиозите
И.В. Бондаренко, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова 34

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
Обзор и клинический случай
Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике
Д.И. Трухан 40

Обзор
Безопасность при антитромботической терапии как междисциплинарная проблема: фокус на желудочно-кишечный тракт
Н.Ю. Боровкова, М.В. Буянова 51

ДЕРМАТОЛОГИЯ
Клинический случай
Случай язвенно-некротического гингивита Венсана у пожилой женщины
Л.И. Глебова, Е.В. Задионченко 60

УРОЛОГИЯ
Лекция
Роль дефицита микроэлементов в снижении фертильности и развитии бесплодия (клиническая лекция)
В.В. Борисов 64

СТОМАТОЛОГИЯ
Оригинальная статья
Диагностика стоматологических заболеваний у пациентов с хронической почечной недостаточностью
И.К. Луцкая 71

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ
Клинический случай
Пациент 27 лет с болями в области поясницы и бедра и повышением температуры тела
Л.И. Дворецкий 79

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА
Резюме актуальных статей
Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах 80

CONTENTS

NEUROLOGY
Letter
Clinical case studies: are they still necessary?
L.B. Likhterman 6

CARDIOLOGY
Conference Proceedings
Efficiency and safety of pharmacological cardioversion for atrial fibrillation
A.V. Tarasov 11

ENDOCRINOLOGY
Conference Proceedings
Current needs and new opportunities for glycemic control in type 2 DM. Focus on variability
T.Yu. Demidova, O.D. Ostroumova 14

Review and Clinical Case
A long journey to COVID-19 in obese patients
F.Kh. Dzgoeva, O.A. Radaeva, M.I. Asadulaeva, Elizaveta M. Vardanyan, D.S. Rafikova, E.A. Troshina 19

PULMONOLOGY
Review
Clinical types of lung disease in polymyositis and dermatomyositis
I.B. Bondarenko, L.A. Ponomareva, E.N. Popova 34

GASTROENTEROLOGY
Review and Clinical Case
Non-alcoholic fatty liver disease: current aspects of diagnosis in real clinical practice
D.I. Trukhan 40

Review
Multidisciplinary approach to safety of antithrombotic therapy: focus on the gastrointestinal tract
N.Yu. Borovkova, M.V. Buyanova 51

DERMATOLOGY
Clinical Case
Elderly woman with acute necrotizing ulcerative gingivitis (Vincent disease): a case report
L.I. Glebova, E.V. Zadionchenko 60

UROLOGY
Lecture
Role of trace mineral deficiencies in decreased fertility and infertility (clinical lecture)
V.V. Borisov 64

DENTISTRY
Original article
Diagnosis of oral disorders in patients with chronic kidney disease
I.K. Lutskaya 71

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING
Clinical Case
Patient aged 27 with lower back and hip pain, high body temperature
L.I. Dvoretsky 79

MED-LIBRARY
Abstract
Relevant articles published in the specialized foreign journals 80

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Нур-Султан, Казахстан)

Чуканов Алексей Николаевич,
канд. мед. наук, доц., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)

Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Татьяна Юльевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи» (Санкт-Петербург, Россия)

Свистушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии имени В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Морозов Петр Викторович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ имени акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

СТОМАТОЛОГИЯ

Луцкая Ирина Константиновна,
д-р мед. наук, проф., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)

УРОЛОГИЯ

Борисов Владимир Викторович
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretsky,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Dmitry I. Trukhan,
D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Sergei I. Pimanov,
D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Republic of Belarus)

Aleksei A. Samsonov,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Tatyana Yu. Pestrikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,
D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Yurii A. Karpov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Marat V. Ezhov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,
Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Aleksei N. Chukanov,
Cand. Sci. (Med.), Belarusian medical academy of postgraduate education (Minsk, Belarus)

Ilya V. Sivokozov,
Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Tatiana Yu. Demidova,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,
Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Elena S. Akarachkova,
D. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,
D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,
D. Sci. (Med.), Prof., The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,
Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Petr V. Morozov,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Andrei A. Zaycev,
D. Sci. (Med.), Prof., Main Military Clinical Hospital by N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

DENTISTRY

Irina K. Lutskaya,
D. Sci. (Med.), Prof., Belarusian medical academy of postgraduate education (Minsk, Belarus)

UROLOGY

Vladimir V. Borisov
D. Sci. (Med.), Prof., Russian of society urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00054

Клинические разборы. По-прежнему ли они необходимы?

Л.Б. Лихтерман

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия
likhterman@nsi.ru

Аннотация
Анализируются клинические разборы с их историей возникновения и развития. Обосновывается опасность отказа от клинических разборов в связи со всеобщей доступностью методов визуализации патологии. Показано влияние клинических разборов как на адекватную тактику лечения, так и на развитие знаний и опыта врача. В условиях превентивной медицины, когда морфологический субстрат болезни выявляется у практически здорового человека, клинические разборы позволяют предпринимать упредительное хирургическое вмешательство либо обоснованно воздержаться от него, тем самым помогая разрешить в пользу пациента ситуацию случайных находок.
Ключевые слова: клинические разборы, методы визуализации, превентивная нейрохирургия, образование врача.
Для цитирования: Лихтерман Л.Б. Клинические разборы. По-прежнему ли они необходимы? Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 6–10. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00054

Clinical case studies: are they still necessary?

Leonid B. Likhterman

Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia
likhterman@nsi.ru

Abstract
Clinical case studies and the history of their emergence and development are analyzed. Evidence is provided for the risk of clinical case studies' abandonment due to universal availability of medical imaging methods. Contribution of clinical case studies both to appropriate treatment tactics and to physician's knowledge and experience is shown. In the context of preventive medicine, when the morphological substrate of the disease is detected in apparently healthy individuals, clinical case studies make it possible to perform preemptive surgery or to avoid it on a reasonable basis, thereby helping to resolve the situation of incidental findings to the benefit of the patient.
Key words: clinical case studies, imaging methods, preventive neurosurgery, physician's education.
For citation: Likhterman L.B. Clinical case studies: are they still necessary? Clinical review for general practice. 2021; 4: 6–10. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00054

Клинические разборы больных в конце XIX в., когда возникли многие медицинские специальности, получили невиданное развитие. Именно разборы заболеваний пациентов служили основной формой обретения врачом практического опыта. Обычно их вел мэтр, у которого знания удачно сочетались с необходимой долей артистизма. Зрелищность в известной мере тоже способствовала не только привлечению участников, но и более надежному запоминанию и симптоматики, и лечебной тактики. Например, сильное впечатление производили клинические разборы основоположника неврологии Жана-Мартена Шарко (Jean-Martin Charcot, 1825–1893), собиравшие участников не только из Франции, но и других европейских стран [1].

Появившиеся в первой половине XX в. диагностические технологии только усиливали значение клинических разборов, так как наряду с диагнозом надо было еще определить показания и противопоказания к тем или иным высокорискованным инвазивным методам исследования.

Приведу описание очевидцем В.В. Греховым такого разбора, который проводил в начале 1930-х годов в нейрохирургической клинике на Солянке невролог профессор Василий Васильевич Крамер [2].

«Высокий, худощавый, седой, как лунь, с рыжеватыми усиками над верхней губой, с безучастным взором поверх людей, он [В.В. Крамер] многих приводил в какой-то неизъяснимый трепет, вызывая желание скорее исчезнуть из его поля зрения. Однако это не всегда удавалось, особенно во время разбора больных.

Разбор происходил в его кабинете, увешанном неврологическими схемами. На разбор собирались все. Василий Васильевич обычно сидел вполоборота, облокотившись рукой о стол, держа в своих тонких выразительных «юдиновских» пальцах неизменную папиросу, и беспрерывно курил.

Даже в хорошо представленном случае он находил те или иные недочеты, ошибки диагностики, неправильности формулировки. Его излюбленным приемом критики были поучительные ракурсы в неврологию, убеждающие окружающих в несостоятельности доводов докладчика. «У Вас нет логического мышления в построении диагноза. Вы не знаете анатомии». При этом он указывал на ту или иную схему, висевшую на стене. «Чтобы точно локализовать опухоль, надо представить себе мозг прозрачным, с просвечивающими в нем ядерными и проводниковыми структурами. Тогда диагноз станет прост». Его критические

замечания иногда убивали напрочь несчастного ординатора. Диагностическим дополнительным методам он придавал второстепенное значение. Разбор заканчивался тем, что Василий Васильевич диктовал ординатору свое заключение и диагноз. Иногда попадало и Михаилу Юльевичу, как руководителю неврологической службы клиники, не сумевшему подготовить докладчика. Находчивый М.Ю. Рапопорт всегда выходил из затруднительного положения тактичной дипломатической репликой. Разборы продолжались долго, и эмоциональный Николай Нилович [Бурденко] начинал ерзать на стуле, иногда разводил руками или подмигивал Борису Григорьевичу [Егорову], который добродушно улыбался, как бы говоря: «Что поделаешь!». Иногда Николай Нилович не выдерживал, срывался с места и на ходу бросал лаконично: “Иду оперировать!”. Разбор продолжался».

Мне довелось участвовать в клинических разборах таких мэтров неврологии, как профессора Юлий Вениаминович Коновалов [3] и Михаил Юльевич Рапопорт [4]. Разные манеры, но анализ наблюдений и замечания с рекомендациями тех или иных действий поражали глубиной, тонкостью и даже изяществом.

Я был вынужден рано овладеть искусством клинического разбора. В 31 год, едва закончив аспирантуру и защитив кандидатскую диссертацию, оказался единственным подготовленным специалистом в открывавшемся в Горьком 100-коечном межобластном нейрохирургическом центре. Меня окружали 10 молодых способных хирургов и травматологов с желанием оперировать на головном и спинном мозге, но без неврологических знаний, нейрохирургических навыков и школы.

Мы разбирали каждого больного, поступавшего в нашу клинику. Совместно проверяли его неврологический статус, при этом я обращал особое внимание, как правильно выявлять тот или иной симптом. Лечащий врач докладывал результаты выполненных инструментальных и лабораторных исследований. Смотрели снимки. И начиналось обсуждение. Никто не имел права отмалчиваться. Каждый выступал со своим мнением, отвечая на три главных вопроса в нейрохирургической диагностике: 1) где – расположение процесса (топическая диагностика), 2) что – природа процесса (нозологическая диагностика), 3) что делать – тактика лечения (прежде всего – хирургическая).

Необходимость публично высказать свое суждение мобилизовывала знания и способствовала выработке клинического мышления. Я подытоживал дискуссию, кого-то поддерживал, кого-то тактично поправлял. И мы приходили к решению о показанности оперативного вмешательства, либо отказе от него, либо о необходимости дополнительных исследований для окончательного уточнения диагноза.

Нейрохирургия отличается от неврологии быстрой и жесткой проверкой вынесенного клинического заключения, удовлетворяя – в случае совпадения диагноза с его верификацией на операции, или вызывая тяжелые переживания – при расхождении дооперационных суждений с хирургическими находками. И то, и другое мне приходилось испытывать. Клинические разборы – надежный фильтр для минимизации врачебных ошибок.

Так прошло 20 с лишним лет. Оставив после себя школу мыслящих клиницистов, я перешел на работу в Московский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко.

Между тем в диагностике патологии головного и спинного мозга наступила компьютерная эра. Методы неинвазивной нейровизуализации, казалось, сделали ненужными клинические разборы. Ну, в самом деле, стоит ли тратить время на рассуждения о топике и нозологии очагового поражения мозга, когда за считанные минуты, не принося пациенту страданий, можно увидеть на картинке патологию центральной нервной системы со многими важными для оперативного вмешательства ее особенностями.

Конечно, компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ) с многочисленными их модификациями – революция в нейродиагностике. Ее надо всячески приветствовать, и, как можно шире, внедрять нейровизуализацию в практику. Однако надо заблаговременно увидеть и те опасности, которые в себе таит безоглядная технологизация нейрохирургии. Это, прежде всего, атрофия клинического мышления с наркотической зависимостью от картинок, утрата навыков неврологического обследования пациента (гипоскиллия) и дистантизация врача от больного.

Лучшим способом, на мой взгляд, избежать разрушительных последствий внедрения высоких технологий, являются как раз регулярные клинические разборы. Я не говорю уже о том, что видение патологии само по себе очень часто неспособно решить вопрос о показаниях к операции без учета возраста больного, перенесенных и имеющихся болезнях, фазы заболевания, состояния психики, зрения, внутренних органов и т.д. Более того, нередко только анамнез и клиника заболевания способны уточнить истинную природу патологии и дать адекватное толкование изображению. Наконец, совместные осмотр и обсуждение больного есть надежный антидот против врачебной несостоятельности, гипоскиллии и обесчеловечивания медицины [5].

Клинические разборы полезны, прежде всего, для больных, но и для врачей в не меньшей степени. Это запоминающееся обогащение знаний и опыт и лучший, на мой взгляд, способ развития клинического мышления [6]. Личная ответственность лечащего врача за судьбу его больных отнюдь не снимается и не умаляется. При этом поднимается коллективная ответственность за работу клиники в целом.

В Центре нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, насыщенном до предела нейровизуализационными и иными современными технологиями, клинические разборы больных не исчезли, а, напротив, сохранив обязательность, значительно повысили свой уровень.

Отработанная десятилетиями классика естественно сочетается (и усиливается!) с самыми последними но-

вациями. Каждый пациент, которому предстоит оперативное вмешательство, докладывается лечащим врачом на еженедельном клиническом разборе.

И анамнез, и неврологические, и лабораторные данные, и, конечно, на экране магнитно-резонансные, компьютерные рентгеновские и ангиографические исследования подвергаются совместному критическому анализу и обсуждению. Так вырабатывается оптимальная тактика хирургического вмешательства или иного лечения пациента.

При этом нередко возникают различные ситуации, требующие специального углубления в литературу для их понимания и адекватного ведения больного. Тогда ведущий клинический разбор профессор поручает кому-либо из молодых коллег подготовить тематические сообщение. Так, мы знакомимся с различными редкими и нередкими нейропатологиями, вариантами основного и дополнительного лечения, новыми нейрохирургическими материалами и доступами, а порой по результатам клинического разбора наблюдения готовится case report для научно-практического журнала.

Приведу один пример, где клинический разбор круто изменил диагноз и тактику лечения.

Шло обсуждение 37-летнего мужчины могучего телосложения. Предстояло разобраться в очень запутанной истории болезни. Год тому назад без, казалось, видимых причин у него возникли шаткая походка, носовой оттенок речи, слабость в правых конечностях. Спустя 2 мес эти явления исчезли. Посчитав себя здоровым, пациент окунулся в дела. Но прошло несколько месяцев, и вновь вернулись признаки болезни, к которым прибавилось двоение в глазах. Заподозрили рассеянный склероз. На МРТ был обнаружен округлый участок измененного сигнала в стволе мозга, который расценили как очаг демиелинизации. Печать диагноза «рассеянный склероз» была поставлена, тем более что для него характерно волнообразное течение. Стволовая симптоматика нарастала, и больного направили в Москву на консультацию к специалистам по этому заболеванию. Они подтвердили диагноз и назначили гормональную терапию. Однако клиническая картина продолжала усугубляться. Для разрешения диагностических сомнений больного положили в наш институт.

Топический диагноз – где расположен патологический процесс – не вызывал ни малейшего сомнения. В стволе мозга на уровне варолиева моста резко выделялась округлая гиперинтенсивная зона, которая вполне могла трактоваться как участок демиелинизации. И тогда и нозологический диагноз становился подтвержденным. Волнообразность течения болезни – грубая стволовая симптоматика без внутричерепной гипертензии – участок демиелинизации. Что еще надо для диагноза «рассеянный склероз»?

Что же нас насторожило? Дебют болезни в 37 лет. Поздновато, обычно в 16–25 лет. Но бывает и в более старшем возрасте. Нарастание симптоматики, несмотря на массивную терапию гормонами надпочечников. Но и так, к сожалению, бывает. Сохранность

Рис. 1. Клинически асимптомная опухоль прозрачной перегородки: вверху слева – младенец, 6 мес, справа – нейросонограмма, внизу – динамика МРТ.
Fig. 1. Asymptomatic septum pellucidum tumor: above – infant aged 6 months to the left, neurosonogram to the right, below – MRI time course.

брюшных рефлексов. Вот этого при развернутой картине заболевания быть не должно. Пригласили больного и на разборе начали «копать» анамнез.

– Как заболели, расскажите подробней.

– Август, вырвался с семьей на недельку на Волгу. После удачной рыбалки вытаскивал на берег тяжелую лодку. В этот момент испытал ощущение, как будто что-то в голове лопнуло, и в шее сзади возникла боль. А наутро онемела правая рука. Через несколько дней изменился голос… Через 2 мес все восстановилось, кроме небольшой шаткости походки. А потом вернулось, как раз после встречи Нового года.

Возникла мысль, а что если это кровоизлияние из маленькой артериовенозной мальформации? Первый раз под влиянием явной физической перегрузки, второй – после новогоднего перенапряжения. Такое возможно? Возможно. А на МРТ виден не очаг демиелинизации, а хроническая гематома ствола мозга. Тогда понятно, почему «бляшка» рассеянного склероза только одна (обычно очажки демиелинизации множественные), почему она такая крупная и «круглится», почему сигналы от нее неравномерны. Если так, спасительна только операция – удаление гематомы ствола. И, в конечном итоге, прогноз лучше, чем при хронически текущем с тяжелыми обострениями рассеянном склерозе.

Но ведь есть по-своему еще более убедительная аргументация известных специалистов по рассеянному склерозу, и рискованное нейрохирургическое вмеша-

Рис. 2. МРТ в сагиттальной проекции. Видна височная арахноидальная киста.
Fig. 2. Sagittal MRI scan. Temporal lobe arachnoid cyst is visible.

тельство может только усугубить состояние больного. Вновь и вновь прокручиваем и обсуждаем данные анамнеза, клиники и лучевых картин. И приходим к выводу, что имеем дело с хронической гематомой, а, стало быть, требуется хирургическое вмешательство. Хроническая гематома была успешно удалена. Больной быстро поправился и вернулся к прежней полноценной жизни.

Между морфологическим субстратом болезни и ее клиническими проявлениями далеко не всегда есть соответствие. Проблема наиболее четко обозначена при случайном выявлении клинически асимптомной патологии головного и спинного мозга у здорового человека [7, 8]. Факт прижизненной констатации заболеваний или скрытых уродств развития головного мозга требует врачебных решений, одни из которых могут оказаться спасительными, а другие – губительными.

Подчеркнем, что диагноз при асимптомной нейрохирургической патологии всегда картиночный, а вот решение о тактике ведения человека, чувствующего себя здоровым, должно быть только клинико-философским [9]. И клинический разбор – лучший вариант для принятия верного решения.

Приведем иллюстрацию. Младенец 6 мес. Никаких жалоб матери на поведение и состояние ребенка. Окружность головы и общее развитие соответствуют возрасту ребенка. При плановой нейросонографии обнаружена асимптомная опухоль прозрачной перегородки (рис. 1). Несмотря на клиническое благополучие, принято коллегиальное решение о радикальном хирургическом вмешательстве (неминуема угроза скорой блокады мангровых отверстий с развитием окклюзионного гипертензионного синдрома, который сделает данную оперативную помощь в неблагоприятных для пациента условиях). Опухоль была удалена (см. рис. 1). Послеоперационный период – без осложнений. Катамнез в течение 5 лет – нормальное психическое и физическое развитие мальчика.

Есть и пример с противоположным решением.

У 27-летнего претендента во время подготовки к матчу на звание чемпиона мира по шахматам заболела голова. Сделали МРТ и обнаружили значительную ликворную кисту в левой височной области (рис. 2). Предложили оперативное вмешательство. Тренерский совет решил осуществить его в Институте нейрохирургии, консультируя пациента, я обнаружил явные признаки врожденной патологии, а головные боли мигренозного типа нередко и раньше посещали шахматиста. Необходимость хирургической помощи представилась более чем сомнительной, не говоря о том, что операция могла нарушить весь ход подготовки к матчу в Нью-Йорке. На клиническом разборе со мной все согласились. Пациент с кистой стал чемпионом мира по шахматам.

Регулярные клинические разборы – гарантия того, что врач не станет винтиком гигантской машины, какой сегодня становится медицина, а больной получит столь необходимое и понятное ему человеческое внимание, а главное – будет обоснована адекватная тактика лечения. Клинические разборы сегодня, на мой взгляд, еще более необходимы и для больного, и для врача. Их культуру надо развивать, а обязательность требовать. Это должно быть стратегией современной медицины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *Goetz CG, Bonduelle M, Gelfand N. Charcot: Constructing Neurology. Oxford: Oxford University Press, 1995. ISBN 0-19-507643-5.*
2. *Лихтерман Л.Б. Василий Васильевич Крамер. Национальный центр нейрохирургии. К 90-летию основания. Часть II. Деяния и судьбы ученых. М.: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко», 2020. С. 216–25.*
[Likhterman L.B. Vasilii Vasil'evich Kramer. Natsional'nyi tsentr neirokhirurgii. K 90-letiiu osnovaniia. Chast' II. Deianiia i sud'by uchenykh. M.: FGAU "NMITs neirokhirurgii im. ak. N.N. Burdenko', 2020. S. 216–25 (in Russian).]
3. *Лихтерман Л.Б. Юлий Вениаминович Коновалов. Национальный центр нейрохирургии. К 90-летию основания. Часть II. Деяния и судьбы ученых. М.: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко», 2020. С. 188–97.*
[Likhterman L.B. Iulii Veniaminovich Konovalov. Natsional'nyi tsentr neirokhirurgii. K 90-letiiu osnovaniia. Chast' II. Deianiia i sud'by uchenykh. M.: FGAU "NMITs neirokhirurgii im. ak. N.N. Burdenko', 2020. S. 188–97 (in Russian).]
4. *Лихтерман Л.Б. Михаил Юльевич Рапопорт. Национальный центр нейрохирургии. К 90-летию основания. Часть II. Деяния и*

судьбы ученых. М.: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко», 2020. С. 250–61.
[Likhterman L.B. Mikhail Iul'evich Rapoport. Natsional'nyi tsentr neirokhirurgii. K 90-letiiu osnovaniia. Chast' II. Deianiia i sud'by uchenykh. M.: FGAU "NMITs neirokhirurgii im. ak. N.N. Burdenko', 2020. S. 250–61 (in Russian).]

5. *Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. М., 2009.*
[Likhterman L.B. Nevrologiia cherepno-mozgovoi travmy. Moscow, 2009 (in Russian).]
6. *Высокие технологии и клиническое мышление в нейрохирургии. Нейрохирургия. 2021; 6: 9–17.*
[Vysokie tekhnologii i klinicheskoe myshlenie v neirokhirurgii. Neirokhirurgiia. 2021; 6: 9–17 (in Russian).]
7. *Матуев К.Б. Опухоли головного мозга у детей грудного возраста. Вопросы нейрохирургии. 2012; 3: 81–90.*
[Matuev K.B. Opukholi golovnogo mozga u detei grudnogo vozrasta. Voprosy neirokhirurgii. 2012; 3: 81–90 (in Russian).]
8. *Филатов Ю.М., Коновалов А.Н., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б. Артериальные аневризмы. В кн.: Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. М., 2012. Т. 1. С. 291–308.*
[Filatov Iu.M., Konovalov A.N., Eliava Sh.Sh., Iakovlev S.B. Arterial'nye anevrizmy. In.: Sovremennye tekhnologii i klinicheskie issledovaniia v neirokhirurgii. Moscow, 2012. T. 1. P. 291–308 (in Russian).]
9. *Likhterman L, Long D, Lichterman B. Clinical philosophy of neurosurgery. Athena Srl, Modena, Italy. 229 p.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко». E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816
Leonid B. Likhterman – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.05.2021

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00055

Эффективность и безопасность фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий

А.В. Тарасов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия
a730tv@yandex.ru

Аннотация
Сегодня фибрилляция предсердий является наиболее распространенной наджелудочковой тахиаритмией. Для практикующего врача важным становится вопрос о выборе стратегии ведения таких пациентов. В обзоре рассмотрены алгоритмы тактики ведения больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста, наличия сопутствующей патологии, представлены современные фармакологические подходы терапии данной аритмии, выделены особенности назначения антиаритмических препаратов различных классов.
Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоверсия, контроль ритма, антиаритмические препараты.
Для цитирования: Тарасов А.В. Эффективность и безопасность фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 11–13. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00055

Efficiency and safety of pharmacological cardioversion for atrial fibrillation

Aleksei V. Tarasov

National Health and Research Center of Preventive Healthcare, Moscow, Russia
a730tv@yandex.ru

Abstract
Currently, atrial fibrillation is the most prevalent supraventricular tachycardia. Selection of management strategy for such patients becomes an important issue for medical practitioners. The review includes issues related to atrial fibrillation management tactics algorithms based on the patients' age and comorbidities; contemporary approaches to pharmacological therapy of the described type of arrhythmia are reported, peculiar features for prescription of antiarrhythmic drugs of various classes are highlighted.
Key words: atrial fibrillation, cardioversion, cardiac rhythm management, antiarrhythmic drugs.
For citation: Tarasov A.V. Efficiency and safety of pharmacological cardioversion for atrial fibrillation. Clinical review for general practice. 2021; 4: 11–13. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00055

На профессиональном информационном ресурсе для специалистов в области здравоохранения CON-MED.RU состоялся вебинар, посвященный особенностям возникновения и течения фибрилляции предсердий (ФП). Спикер, Алексей Владимирович Тарасов – доктор медицинских наук, кардиолог-аритмолог, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, рассказал об особенностях течения заболевания, алгоритмах ведения пациентов и нюансах проведения фармакологической кардиоверсии у таких пациентов.

Известно, что в развитии ФП играют большую роль три аспекта: эктопические нарушения ритма, механизм повторного входа возбуждения (re-entry) и триггерная активность. На все механизмы повлиять очень сложно, поэтому, несмотря на серьезный скачок в области медикаментозных и инвазивных методов терапии, на приеме у практикующего врача таких пациентов остается немало.

Сегодня ФП является наиболее распространенной наджелудочковой тахиаритмией – заболеваемость за последние 20 лет выросла на 15%. Основная причина патологии – это гипертоническая болезнь сердца, поэтому важной стратегией терапии становится разгрузка давления в левом предсердии. Неотъемлемыми частями лечения являются также восстановление и поддержание синусового ритма, контроль ЧСС, профилактика тромбоэмболических осложнений (антикоагулянтная терапия), облегчение симптомов, коррекция сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

В определенных случаях решается вопрос о целесообразности восстановления ритма. Существует такое понятие, как «естественное течение фибрилляций предсердий» – когда-то начавшаяся с коротких, неустойчивых пароксизмов фибрилляция прогрессирует к устойчивым, персистирующим формам и однажды становится постоянной. Длительность этого перехода у разных больных отличается и зависит от наличия сопутствующих патологий, клинической картины, реакции организма на проводимую терапию. Поэтому важно понять, применима ли для пациента стратегия «контроля ЧСС» с целью проведения «естественного течения фибрилляции» без осложнений. Безусловно, если пациент находится в начале этого «перехода», необходимо бороться за синусовый ритм.

В последних Российских рекомендациях 2017 г. по терапии ФП [1] четко прописана стратегия контроля ритма у пациентов с ФП в случае, если на фоне адекват-

Таблица 1. Стратегия контроля ритма у пациентов с ФП
Table 1. Cardiac rhythm management strategy in patients with atrial fibrillation

Российские рекомендации РКО, ВНОА, АССХ, 2017 г. [1]	**Класс**	**Уровень**
«Ритм-контроль»-терапия показана для улучшения симптоматики у пациентов с ФП	I	B
За исключением ФП, связанной с нестабильной гемодинамикой, при выборе между электрической и фармакологической кардиоверсией следует руководствоваться предпочтениями пациента и врача	IIa	C
Электрическая кардиоверсия ФП рекомендуется для восстановления сердечного выброса у больных с острой гемодинамической нестабильностью	I	B
Кардиоверсия ФП (электрическая или фармакологическая) рекомендуется симптоматичным пациентам с персистирующей или длительно-персистирующей формой ФП как часть «ритм-контроль»-терапии	I	B

ной терапии контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) сохраняются клинические симптомы (табл. 1).

Электрическая или фармакологическая кардиоверсия рекомендуется симптомным пациентам с клинической картиной ФП (персистирующей или длительно персистирующей формой) как часть «ритм-контроль»-терапии. Если фибрилляция стала случайной находкой и четкая клиническая картина отсутствует, необходимо проанализировать возраст пациента, наличие сопутствующих патологий, результаты функциональных исследований. Стратегия «контроля ритма» целесообразна у молодых пациентов, у которых на фоне заболевания происходит ухудшение функционального состояния сердца. Таким образом, выбор тактики кардиоверсии при ФП зависит от стабильности гемодинамики, длительности приступа аритмии, наличия или отсутствия органической патологии.

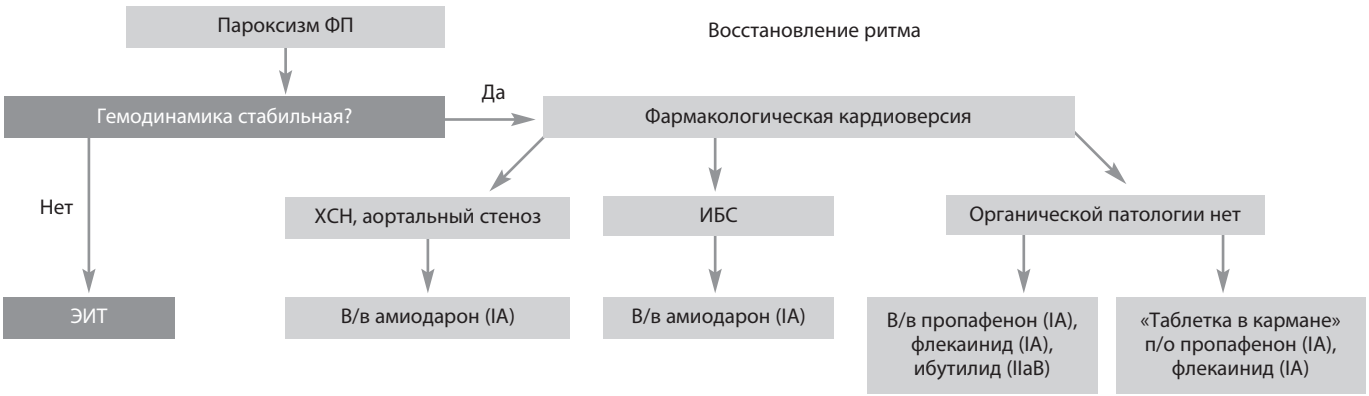
Актуальным становится вопрос антикоагулянтной поддержки кардиоверсии. Согласно исследованиям, на фоне приема оральных антикоагулянтов риск тромбоэмболических осложнений при проведении электрической кардиоверсии ниже. При ФП тромбоз приводит к развитию инсультов и инфарктов за счет смещения существующих ранее тромбов, а также преходящей механической дисфункции предсердий, наиболее выраженной после кардиоверсии. На развитие дисфункции левого предсердия влияют длительность предшествующей фибрилляции, размеры предсердия, наличие сопутствующей кардиальной патологии.

Восстановление механической функции левого предсердия непосредственно зависит от длительности фибрилляций. Так, в первые 24 ч происходит восстановление у пациентов с менее чем 2-недельной фибрилляцией, через 1 нед – у пациентов с 2–6-недельным стажем заболевания и через 1 мес – у пациентов, «мерцающих» более 6 нед. Именно поэтому антикоагулянтную терапию нужно назначать на срок не менее 4 нед даже у молодых пациентов.

Показано, что проведение кардиоверсии может быть сопряжено с развитием тромбоэмболических осложнений, обусловленных наличием тромба в левом предсердии или в его ушке, выявленного с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) или при определении плотного спонтанного эхоконтрастирования предсердия и скоростью опорожнения ушка предсердия менее 0,2 м/с. Важно помнить, что разнородная структура ушка левого предсердия с многообразием анатомических форм, часть из которых трудно поддается классификации, снижает достоверность ЧПЭхоКГ и повышает выявление ложноположительных результатов.

Согласно Клиническим рекомендациям (2017 г.) [1], пациентам с фибрилляцией рекомендуется назначать антикоагулянтную терапию как можно раньше перед проведением ранней или отсроченной кардиоверсии в течение как минимум 3 нед до проводимого лечения, а также в течение 4 нед после. В качестве альтернативы 3-недельной антикоагулянтной терапии перед прове-

Способы восстановления ритма у пациентов с ФП [1, 2]
Methods for cardiac rhythm restoration in patients with atrial fibrillation



Примечание. ЭИТ – электроимпульсная терапия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, п/о – пероральное введение препарата, в/в – внутривенное введение препарата.

Таблица 2. Антиаритмические препараты для фармакологической кардиоверсии [2]
Table 2. Antiarrhythmic drugs for pharmacological cardioversion

Антиаритмические препараты	Метод введения	Доза		Риски
Флекаинид (IA)	п/о	200–300 мг	N/A	Гипотензия, трепетание предсердий 1:1, удлинение QT-интервала
	в/в	1,5–2 мг/кг за 10 мин		
Пропафенон (IA)	в/в	1,5–2 мг/кг за 10 мин		Гипотензия, трепетание предсердий 1:1, удлинение QRS-интервала (редко)
	п/о	450–600 мг		
Амиодарон (IA)	в/в	5–7 мг/кг в течение 1–2 ч	50 мг/ч максимальная доза 1,0 г за 24 ч	Флебиты, гипотензия, брадикардия/ АВ-блокада, удлинение QT-интервала. Медленное восстановление синусового ритма (8–12 ч)
Ибутилид (IIaB)	в/в	1 мг в течение 10 мин	1 мг за 10 мин, далее повторить через 10 мин	Удлинение QT-интервала, полиморфные ЖТ/torsades de pointes (3–4% случаев)

дением кардиоверсии рекомендуется ЧПЭхоКГ для исключения тромба.

Согласно российским и международным рекомендациям [1, 2], ни дигоксин, ни β-адреноблокаторы, ни аллапенин не входят в стандарты восстановления ритма. В случае наличия органической патологии сердца целесообразно назначать амиодарон, без нее – пропафенон, флекаинид (см. рисунок, табл. 2).

Препараты I класса имеют некоторые ограничения к применению. Понимая эти особенности, врач сможет ориентироваться в многообразии используемых средств. В частности, некоторые антиаритмические препараты (IA класса – хинидин, новокаинамид; IC класса – аллапинин, этацизин; реже III класса – амиодарон, соталол) вызывают проаритмические осложнения, когда на фоне проводимой терапии появляются новые или усугубляются существующие нарушения ритма и проводимости сердца. В исследованиях CAST I и II подтверждена опасность применения (повышение риска сердечно-сосудистой смертности) препаратов IC класса у пациентов после инфаркта миокарда. Это объясняется следующим: противоаритмические препараты I класса способны изменять рефрактерные пути предсердий, атриовентрикулярных соединений или желудочков, тем самым придавая петле «re-entry» характеристики для индукции реципрокных аритмий. Исследования показали, что при наличии у пациента с ФП гипертрофии левого желудочка возрастает риск инсульта и смертность. В этом случае в Клинических рекомендациях говорится о целесообразности проведения антикоагулянтной терапии, для купирования фибрилляций – назначения амиодарона и электроимпульсной терапии, для профилактики – только амиодарона или катетерных методов лечения.

Один из спорных вопросов – это ведение больных с гипертрофией левого желудочка и ФП. У пациентов с гипертрофией межжелудочковой перегородки более 1,4 см эффективность катетерных методов терапии гораздо ниже, чем у пациентов без таких изменений. Что касается антиаритмической терапии, то, согласно ряду исследований, назначение амиодарона ухудшает ситуацию, в то время как прием препаратов 1C класса по параметрам выживаемости и эффективности у пациентов с гипертрофией межжелудочковой перегородки показал достойные результаты, однако рекомендательные документы говорят об обратном, и эти препараты наоборот не показаны больным с выраженной гипертрофией левого желудочка.

Таким образом, препараты IC класса не противопоказаны при артериальной гипертонии, хронических формах ишемической болезни сердца без инфаркта миокарда, при пороках сердца, при фракции выброса более 40% и без выраженной гипертрофии межжелудочковой перегородки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). М., 2017.*
[Diagnostika i lechenie fibrilliatsii predserdii. Klinicheskie rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i elektrokardiostimuliatsii (VNOA) v sotrudnichestve s Rossiiskim kardiologicheskim obshchestvom (RKO) i Assotsiatsii serdechno-sosudistykh khirurgov Rossii (ASSKh). Moscow, 2017 (in Russian)]
2. *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Тарасов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, кардиолог-аритмолог, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4277-1711
Aleksei V. Tarasov – D. Sci. (Med.), National Health and Research Center of Preventive Healthcare. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4277-1711

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.04.2021

Смотрите вебинар на портале CON-MED.RU

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00056

Современные потребности и возможности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на вариабельность

Т.Ю. Демидова[1], О.Д. Остроумова[2]

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация
Гипогликемические состояния при сахарном диабете (СД) приводят к многочисленным микрососудистым патологиям, повышают сердечно-сосудистые риски у пациентов всех возрастных категорий с СД. Улучшение гликемического контроля приводит к устойчивому снижению риска любого диабетассоциированного исхода или микроваскулярных осложнений. Важнейшими параметрами для управления СД 1 и 2-го типов, которыми пользуются клиницисты, являются компоненты «классической триады» показателей: гликированный гемоглобин HbA_{1c}, постпрандиальная глюкоза, глюкоза плазмы натощак. Для достижения целевых значений этих показателей необходимым становится обучение больных диабетом навыкам самоконтроля глюкозы крови, и в этом пациентам помогают современные технологии.
Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, целевые значения, гипогликемия, глюкометр.
Для цитирования: Демидова Т.Ю., Остроумова О.Д. Современные потребности и возможности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на вариабельность. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 14–18. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00056

Current needs and new opportunities for glycemic control in type 2 DM. Focus on variability

Tatiana Yu. Demidova[1], Olga D. Ostroumova[2]

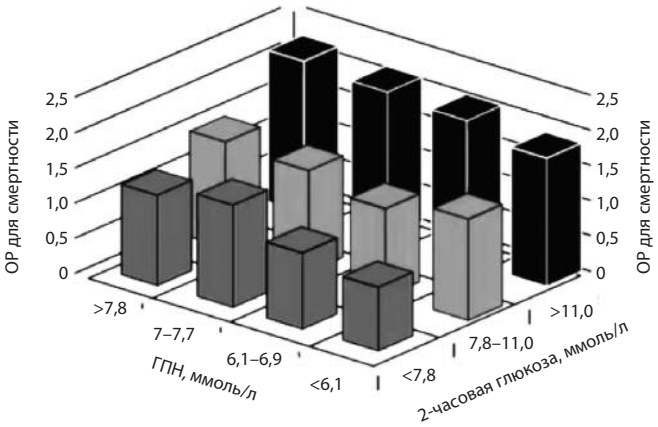
[1] Pirogov Russian National Research Medical University;
[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
t.y.demidova@gmail.com

Abstract
Hypoglycemia associated with diabetes mellitus results in numerous types of microvascular dysfunction and increases cardiovascular risk in patients with DM of all ages. The glycemic control improvement results in substantially decreased risk of any diabetes-associated outcomes or microvascular complications. The most important parameters for type 1 and type 2 DM control used by clinicians are the components of the indicators "classic triad": glycated hemoglobin (HbA_{1c}), postprandial glucose (PPG), fasting plasma glucose (FPG). It appears increasingly necessary to teach diabetic patients to self-monitor blood glucose in order to achieve the target ranges of these indicators. In that regard, the patients have been helped by modern technologies.
Key words: diabetes mellitus, cardiovascular complications, target range, hypoglycemia, glucose meter.
For citation: Demidova T.Yu., Ostroumova O.D. Current needs and new opportunities for glycemic control in type 2 DM. Focus on variability. Clinical review for general practice. 2021; 4: 14–18. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00056

В рамках дискуссионного клуба на профессиональном медицинском портале CON-MED.RU Татьяна Юльевна Демидова, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, и Ольга Дмитриевна Остроумова, доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель секции Кардионеврологии Российского кардиологического общества, побеседовали о влиянии гипогликемических состояний на развитие сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом (СД) и о необходимости развития навыков самоконтроля глюкозы у пациентов.

Известно, что распространенность СД растет и дебют заболевания приходится на все более молодой возраст. Так, нередко СД встречается у молодых людей трудоспособного возраста. Перед практикующим врачом стоит важная задача – снижение уровня HbA_{1c}, поскольку уменьшение показателя всего на 1% может уменьшить риск развития хронических осложнений СД. Улучшение гликемического контроля приводит к устойчивому снижению риска любого диабетассоциированного исхода или микроваскулярных осложнений в течение 10-летнего периода: на 21% снижается риск смерти, ассоциированной с диабетом, на 14% – инфаркта миокарда, на 37% – микрососудистых заболеваний, на 43% – ампутации нижних конечностей или за-

Рис. 1. Влияние уровня гликемии на продолжительность жизни.
Fig. 1. Impact of blood glucose levels on life expectancy.



Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак.

болеваний периферических артерий, на 12% – инсульта. Схожие данные демонстрируют публикации Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association) 2020 г.

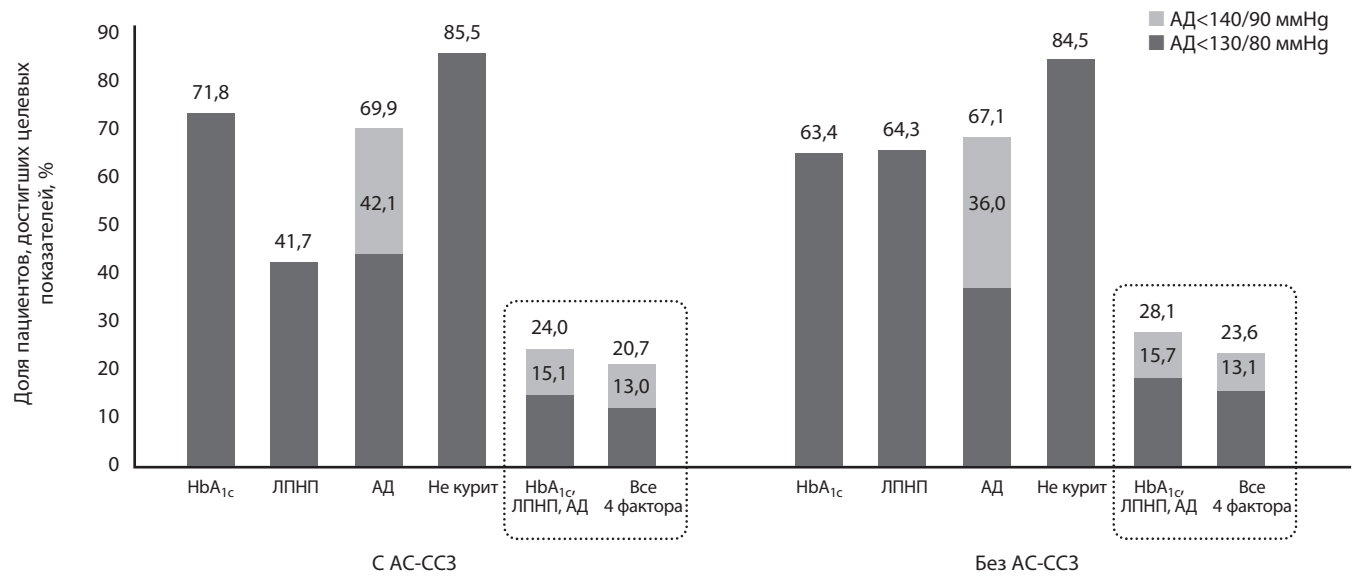
Достижение целевого уровня HbA_{1c} – это залог снижения риска сердечно-сосудистых и других осложнений СД. Снижение цифр HbA_{1c} на 7% помимо снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с вновь диагностированным диабетом, риска смертности и микрососудистых осложнений приводит к сокращению затрат на терапию заболевания (на 25% в течение 1 года). Менее строгие цели стоит рассматривать на индивидуальной основе у пациентов пожилого возраста и с тяжелой сопутствующей патологией или прогрессирующими заболеваниями сердца и сосудов. Уровень гликемии имеет непосредственное влияние на продолжительность жизни: так, повышенный уровень постпрандиальной глюкозы – ППГ (особенно в диапазоне более 11 ммоль/л) значительно повышает риск смерти независимо от других факторов риска и уровня глюкозы плазмы натощак (рис. 1). Более жесткий контроль уровня глюкозы у молодых людей на ранних стадиях диабета приводит к снижению сердечно-сосудистых исходов в течение 20 лет.

Однако существуют сложности достижения хорошего гликемического контроля. Согласно результатам, полученным при проведении опросов больных СД, 54,4% пациентов трудно жить нормальной жизнью при наличии диабета. 81,4% выразили желание, чтобы инсулинотерапия соответствовала ежедневной активности. Страх гипогликемии у пациентов усиливается в зависимости от тяжести симптоматики.

Важнейшую роль в выборе целей и стратегии антигипергликемической терапии СД 2-го типа (СД) становятся данные о кардиоваскулярном статусе пациента. Наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний затрудняет достижение целевых значений (рис. 2). Лишь 1/4 пациентов достигает целевых показателей по всем факторам сердечно-сосудистого риска.

Важнейшими параметрами для управления СД 1-го типа (СД 1) и СД 2, которыми пользуются клиницисты, остаются компоненты «классической триады» показателей: гликированный гемоглобин HbA_{1c}, ППГ, глюкоза плазмы натощак. Они непосредственно связаны друг с другом: с увеличением HbA_{1c} повышаются ППГ и глюкоза плазмы натощак, причем, согласно результатам недавнего метаанализа, ППГ имеет более сильную корреляцию с HbA_{1c}, чем глюкоза плазмы натощак. ППГ является преобладающим показателем у пациентов с удовлетворительным или хорошим гликемическим контролем, в то время как вклад глюкозы плазмы натощак увеличивается с ухудшением гликемического контроля. Стоит заметить, что большую часть дня пациенты находятся в постпрандиальном состоянии, поэтому чрезвычайно важно учитывать уровень ППГ.

Рис. 2. Частота достижения целевых показателей в зависимости от наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.
Fig. 2. Target achievement rate based on the presence of atherosclerotic cardiovascular disease.



Основным фактором риска возникновения гипо- и гипергликемий, участвующих в патогенезе сосудистых осложнений СД, становится вариабельность гликемии – степень колебаний уровней глюкозы у пациента от высоких до низких показателей в течение дня. Метрикой для оценки вариабельности уровня глюкозы может стать время нахождения в целевом диапазоне. Важно, что вариабельность гликемии предсказывает будущий риск развития гликемии. Сегодняшняя стратегия оптимального гликемического контроля – это максимально возможное достижение целевых показателей и закрепление достигнутого результата.

Период времени в пределах диапазона и вариабельность уровней глюкозы можно связать с клиническими исходами и микрососудистыми осложнениями. Постпрандиальная гипергликемия (ППГГ) связана с повышенным риском развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии у пациентов с СД 2 (данные индийских исследователей). ППГГ вносит значимый вклад в общий гликемический контроль и риски развития хронических осложнений у пациентов с СД 1 и СД 2, ассоциирована с возрастанием относительного риска смерти от всех причин, с повышенным риском ретинопатии, увеличением толщины intima-media сонных артерий, нарушением когнитивной функции у лиц старшего возраста с СД 2, детей и подростков, а также приводит к развитию окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции.

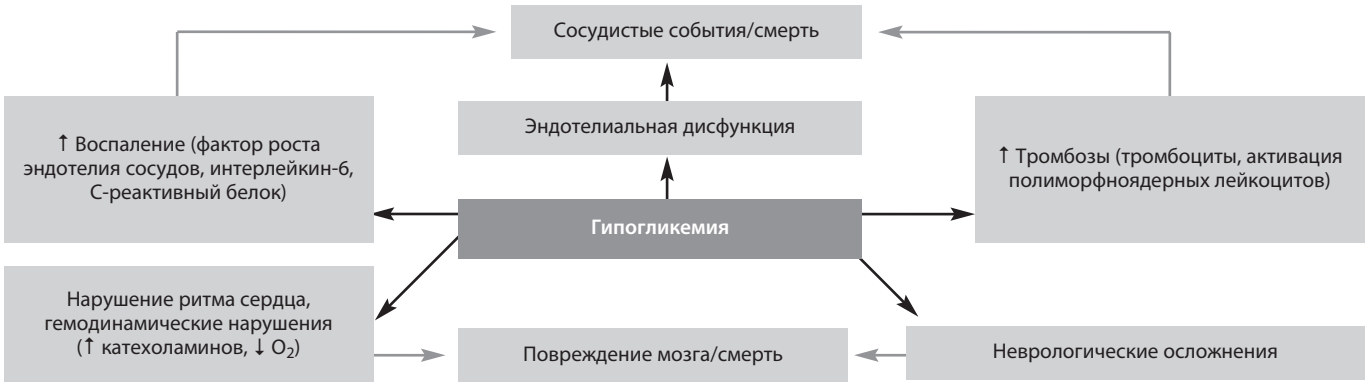
Сегодня HbA_{1c} остается важным стандартом для оценки контроля глюкозы, однако далеко не основным. HbA_{1c} коррелирует со средним уровнем глюкозы плазмы крови, отражает лишь среднюю концентрацию глюкозы плазмы крови за предыдущие 2–3 мес и не дает возможности определить вариабельность гликемии, а также ненадежен в условиях почечной недостаточности или анемии. Помимо HbA_{1c} существуют различные способы использования данных об уровне глюкозы в крови для принятия решений по лечению СД. Важным становится 7-кратный самоконтроль глюкозы в течение дня (перед и после трех приемов пищи, и перед сном). Непрерывный мониторинг глюкозы крови конкретизирует картину, предоставляет информацию о направлении, величине и частоте колебаний уровня глюкозы крови в течение всех 24 ч. Среднее значение всех профилей позволяет построить единую кривую и помочь в выявлении тенденций и визуальном представлении гликемических паттернов.

Обучение и самоконтроль глюкозы были и остаются важнейшим аспектом в лечении пациентов с СД. Международное исследование практики лечения диабета (International Diabetes Management Practices Survey, IDMPS) – глобальное наблюдательное исследование, проводимое в условиях реальной клинической практики, представило данные по изучению профилей пациентов и моделей оказания помощи взрослым пациентам с СД 1 и СД 2. Согласно полученным результатам, лишь 70–80% пациентов имели личный глюкометр, 60% пациентов с СД 1 и 40% пациентов с СД 2 с потребностью в инсулине осуществляли самоконтроль глюкозы (причем стоимость тест-полосок становилась ограничивающим фактором) и самостоятельно титровали инсулин. Только 63,5% пациентов с СД 1 и 36,2% СД 2 ежедневно контролировали уровень глюкозы крови. Лишь 18,9% пациентов с СД 1 достигали уровня HbA_{1c} менее 7,0% (30,9% у больных СД 2) и 38,7% – индивидуальных целей HbA_{1c}, установленных врачом (49,8% пациентов с СД 2). Только 1 из 5 пациентов получал структурированное обучение. Эти выводы позволили обратить внимание специалистов на важность доступа к образовательным программам по самоконтролю глюкозы при СД 1 и СД 2. На это и важность самоконтроля в 2021 г. обращает внимание и Американская диабетическая ассоциация, специалисты которой однозначно заявляют: самоконтроль глюкозы может помочь в принятии решения о лечении и/или управлении СД пациентам, получающим меньшее количество инъекций инсулина, оптимизировать вовлеченность пациента и самоэффективность, а у пациентов, не получающих инсулинотерапию, – быть полезным при изменении диеты, физической активности или лекарственной терапии. Важно понимать, что самоконтроль нужно осуществлять по более гибкому графику, чем того требуют стандарты: так, людям, получающим инсулин, рекомендовано проводить измерения в зависимости от режима инсулинотерапии до еды и перекуса, перед сном, перед тренировкой, при подозрении на гипогликемию, после ее коррекции, перед и во время выполнения сложных задач (например, вождение). Для многих пациентов это будут 6–10-кратные измерения, хотя индивидуальный график может меняться.

Глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) помогает взглянуть на самоконтроль глюкозы в новом свете. Глюкометр через технологию Bluetooth интегрируется с мобильным приложением Contour Diabetes и хранит данные на информационном «облаке» Contour Cloud (неограниченное количество результатов измерений уровня глюкозы крови без потери данных). Приложение Contour Diabetes – это простой и интуитивно понятный инструмент, который может улучшить контроль заболевания, регистрируя и организовывая показания уровня глюкозы крови в персонализированный профиль. Пациенты могут посмотреть дозу инсулина и/или потребление углеводов вместе с показателями глюкозы, чтобы оценить их взаимосвязь. Функция удаленного контроля позволяет онлайн наблюдать за показателями детей и пожилых родственников.

Контур Плюс Уан демонстрирует высокую точность в лабораторных и клинических условиях (превосходит минимальные требования стандарта ISO 15197:2013). За счет функции «Умная подсветка» предоставляется мгновенная обратная связь: цветовой индикатор сообщает, что показания глюкозы крови находятся в пределах диапазона целевого значения (зеленый), выше (желтый) или ниже (красный) его. Технология взятия образца «Второй шанс» позволяет повторно на ту же тест-полоску нанести образец крови в течение 60 с,

Рис. 3. Гипогликемия как причина сердечно-сосудистых и гемодинамических осложнений.
Fig. 3. Hypoglycemia as a cause of cardiovascular and hemodynamic complications.



если первого образца крови недостаточно, предотвращая излишний расход тест-полосок, что, как было показано выше, напрямую влияет на регулярность проведения самоконтроля.

Сегодня самоконтроль стал образовательным инструментом, который должен использоваться в комплексе с действиями по управлению диабетом, а именно обучением пациентов целям самоконтроля, технике и кратности его проведения, определению гипо- и гипергликемии. Быстрое распознавание результатов за пределами диапазона мотивирует пациентов и помогает им понять, почему изменения терапии необходимы. Пациент может самостоятельно управлять диабетом с «помощником» в кармане. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2019 г.), для управления СД 1 и СД 2 контроль глюкозы и HbA_{1c} абсолютно необходим. Это единственный путь оценки качества лечения и доказанная возможность профилактики диабетических осложнений.

Известно, что основными целями терапии больных СД становятся увеличение продолжительности жизни (снижение риска сердечно-сосудистой смертности) и улучшение качества жизни, снижение инвалидизации. За последние 20 лет произошел значительный рост доказательной базы в области сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, в частности преимуществ некоторых классов в свете сердечно-сосудистых событий. На пути к минимизации рисков важными целевыми параметрами, помимо гликемического контроля, становится уровень артериального давления (АД) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Кроме того, в Рекомендациях ESC/EASD 2019 г. для предотвращения перехода преддиабета в СД 2 рекомендовано модифицировать образ жизни больного и для предотвращения гипогликемий, которые могут стать причиной аритмии, неврологических и гемодинамических нарушений (рис. 3), рассмотреть возможность самоконтроля глюкозы.

Гипогликемии повышают сердечно-сосудистые риски у пациентов всех возрастных категорий с СД – это касается инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сердечной недостаточности, а также смертности от всех причин. У пациентов с предрасполагающими факторами на фоне гипогликемии усиливаются темпы прогрессирования когнитивных нарушений – не только сосудистого генеза, но и болезни Альцгеймера. Большая часть пациентов с впервые выявленным СД уже имеет когнитивные нарушения разной степени тяжести. Метаанализы показывают, что эпизоды гипогликемий ассоциированы с риском развития когнитивных нарушений, с более быстрыми темпами их прогрессирования, с ранним наступлением деменции. В свою очередь, частота тяжелых гипогликемий увеличивается с продолжительностью лечения СД 1 и СД 2.

Интересные результаты были получены в исследовании, проведенном в Бостоне. В течение трех дней пациентам с высокими значениями HbA_{1c} и продолжительностью диабета около 18 лет измеряли уровень глюкозы. Оказалось, что у 61% был хотя бы один эпизод гипогликемии за указанное время. 80% эпизодов регистрировались ночью (причем лишь 3% пациентов это заметили), 95% пациентов не замечали подъема уровня глюкозы.

Важной становится тема развития лекарственно-индуцированной гипогликемии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, при нарушенной функции почек и печени, с сочетанным приемом нескольких препаратов. Возможным гипогликемическим действием обладают хинолоны (гатифлоксацин – за счет повышения уровня инсулина и снижения уровня глюкозы, другие препараты группы – косвенно, через блокаду АТФ в калийзависимых каналах в β-клетках поджелудочной железы), β-адреноблокаторы (за счет прямого потенцирования эффектов инсулина), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (в частности, каптоприл, за счет увеличения чувствительности тканей к инсулину), индометацин и др. – это обязательно должен учитывать клиницист при формировании плана лечения. Таким образом, специалисту необходимо подбирать препарат с учетом возможного

риска развития гипогликемии и обучать пациента навыкам самоконтроля глюкозы крови до начала лечения и с определенной периодичностью на фоне терапии.

Для молодых пациентов, больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертензией, дисплипидемией, ишемической болезнью сердца), когнитивными нарушениями удобным вариантом самоконтроля может стать глюкометр Контур Плюс Уан. Он интегрируется с бесплатным мобильным приложением Контур Диабитис (на базе платформ Apple и Android), в котором легко и быстро можно просмотреть результаты измерения глюкозы. Приложение позволяет детализировать данные – добавлять приемы пищи, физическую нагрузку, прием лекарственных препаратов, что позволяет отследить возможность развития лекарственно-индуцированной гипогликемии. В приложении возможно отследить тенденции гликемического профиля для структурирования самоконтроля глюкозы. Функция «Умная подсветка» позволяет мгновенно оценить уровень глюкозы крови с помощью цветового индикатора, а в приложении сразу отображается результат с аналогичным цветом и подсказки к действию – например, при гипогликемии показываются подсказки о том, как поднять уровень глюкозы (с возможностью повторного уведомления и вызова из списка экстренных контактов).

Таким образом, без управления рисками, без самоконтроля глюкозы и АД успешное ведение пациента с СД невозможно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623
Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225
Olga D. Ostroumova – D. Sci. (med.), Prof., Russian Medical Academy of continuous Professional education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.05.2021

Смотрите вебинар на портале ENDO-CLUB.RU

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00057

Долгий путь к COVID-19 у пациентов с ожирением

Ф.Х. Дзгоева[1], О.А. Радаева[2], М.И. Асадулаева[3,4], Е.М. Варданян[1], Д.С. Рафикова[1], Е.А. Трошина[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[2] ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия;
[3] ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Республика Дагестан, Россия;
[4] ГБУ РД «Городская клиническая больница», Махачкала, Республика Дагестан, Россия
fatima.dzgoeva@gmail.com

Аннотация
В статье представлены клинические случаи пациентов с ожирением, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19) в тяжелой форме: с поражением желудочно-кишечного тракта в одном случае и нарастанием неврологической симптоматики (возможных когнитивных нарушений) в другом. Обследование и терапевтическое лечение пациентов с ожирением представляет определенные трудности в связи с большим числом тромбоэмболических осложнений. При подборе комплексного лечения – диетологической помощи и лекарственной терапии – отмечалась положительная динамика в виде постепенного регресса возникших нарушений и дальнейшего снижения массы тела, которое способно повлиять на риски развития осложнений, а также улучшить в совокупности качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ожирение, коронавирусная инфекция, диетологическая помощь, нутритивная поддержка, COVID-19, SARS-CoV-2.
Для цитирования: Дзгоева Ф.Х., Радаева О.А., Асадулаева М.И. и др. Долгий путь к COVID-19 у пациентов с ожирением. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 19–32. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00057

A long journey to COVID-19 in obese patients

Fatima Kh. Dzgoeva[1], Olga A. Radaeva[2], Madina I. Asadulaeva[3,4], Elizaveta M. Vardanyan[1], Diana S. Rafikova[1], Ekaterina A. Troshina[1]

[1] National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;
[2] National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia;
[3] Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia;
[4] City Clinical Hospital, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia
fatima.dzgoeva@gmail.com

Abstract
The paper reports clinical cases of obese patients who have had severe coronavirus infection (COVID-19): one case of damage to the gastrointestinal tract, and one case of neurological manifestation worsening (possible cognitive impairment). Assessment and therapeutic treatment of obese patients is challenging in terms of high thromboembolic complication rate. When choosing comprehensive treatment, dietary care and drug therapy, the improvement was observed in the form of gradual regression of disorders and further body weight reduction, which had a potential to affect the risk of complications, and to improve the overall quality of life of the patients.

Key words: obesity, coronavirus infection, dietary care, nutritional support, COVID-19, SARS-CoV-2.
For citation: Dzgoeva F. Kh., Radaeva O.A., Asadulaeva M.I. et al. A long journey to COVID-19 in obese patients. Clinical review for general practice. 2021; 4: 19–32. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00057

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) – это клинический синдром, вызванный мутационным РНК-вирусом и названный инфекцией тяжелого острого респираторного синдрома CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) [1].

Инфекция SARS-CoV-2 может протекать бессимптомно или вызывать в большинстве случаев только легкие симптомы, но, к сожалению, почти в 10–20% случаев она прогрессирует до интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, особенно у людей пожилого возраста, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хроническими легочными заболеваниями, артериальной гипертензией и онкологическими патологиями. А совсем недавно европейские и американские исследователи расширили потенциальные группы риска, включив в них пациентов с ожирением [2, 3].

Впервые решающее значение индекса массы тела (ИМТ) было замечено в Китайском исследовании с участием 383 пациентов, в котором сообщалось, что риск развития тяжелой пневмонии повысился до 140% у пациентов с ожирением (ИМТ>30 кг/м^2) и до 86% у лиц с избыточной массой тела (ИМТ>25 кг/м^2) [4]. Согласно наблюдениям, во всем мире ожирение теперь признано вторым по значимости независимым предиктором госпитализации после возрастного фактора.

Еще неопубликованное исследование OpenSAFELY, основанное на медицинских записях 17 млн британских пациентов, показало, что при ИМТ>30 кг/м^2

риск смерти на 27% выше по сравнению с пациентами, имеющими более низкий ИМТ [5].

На основании целого ряда данных, ожирение само по себе предложено расценивать как самостоятельный фактор риска для худшего прогноза и более высокой смертности у пациентов с новой инфекцией COVID-19.

Ожирение как мишень COVID-19

Ожирение – хроническое, перманентно прогрессирующее полиэтиологичное заболевание, связанное с нарушением энергетического баланса, гормональной регуляции, метаболизма и гемодинамики, ассоциированное с патологическим накоплением жировой ткани в организме, приводящее к развитию осложнений.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) имели ожирение. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, средняя распространенность ожирения среди взрослого населения составляла 29,7±0,3% (у женщин 30,8±0,4%, у мужчин 26,6±0,5%) [6]. Высокая распространенность этой патологии в мире и в России актуализирует проблему ожирения не только как самостоятельного заболевания, но и в связи с пандемией коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) [7].

Ожирение повышает риски осложнений, усугубляет течение инфекционных заболеваний, увеличивает длительность госпитализации, может стать причиной критических состояний и неблагоприятных исходов заболевания.

Избыточная локализация жировых депо в висцеральной области значимо снижает функцию легких у пациентов в положении лежа на спине из-за уменьшения экскурсии диафрагмы, в то время как основная вентиляция легких также нарушается, что приводит к падению уровня насыщения кислородом крови. Повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, связанных с ожирением, также ухудшают иммунный ответ и влияют на паренхиму легких и бронхов, тем самым способствуя увеличению заболеваемости инфекцией COVID-19.

При тяжелом остром респираторном синдроме SARS-CoV-2 проникает в клетки человека посредством прямого связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на поверхности клетки. Экспрессия АПФ2 в жировой ткани выше, чем в легких, и его присутствие может способствовать проникновению SARS-CoV-2 в адипоциты, что делает жировую ткань неким резервуаром для вируса. Соответственно, жировая ткань также может быть инфицирована SARS-CoV-2 и позволять распространяться вирусу на другие органы [8]. Кроме того, клетки, экспрессирующие АПФ2, также связаны с прогрессированием идиопатического фиброза легких.

В апреле 2020 г. опубликованы данные американского исследования, анализирующего госпитализированных по поводу COVID-19 в марте 2020 г. [9]. Исследование включает данные из 99 округов в 14 штатах, что составляет около 10% от общей численности населения США. Почти 90% пациентов, поступивших с COVID-19, имели сопутствующие заболевания. Артериальная гипертония была наиболее распространенным сопутствующим заболеванием (49,7%), за которым следовали ожирение (48,3%), хронические заболевания легких (34,6%), сахарный диабет (28,3%) и сердечно-сосудистые заболевания (27,8%).

Docherty и соавт. показали, что люди с ожирением имели более высокий риск смертности [отношение рисков – ОР 1,33 (1,19–1,49, p<0,001)] в когорте пациентов из 20 133 случаев. Это наблюдение подтверждается исследованием в Нью-Йорке с 10 544 пациентами имеющим COVID-19, где показывается, что пациенты с ИМТ 30–40 кг/м² имели больше случаев госпитализации [ОР 4,26 (3,5–5,2, p<0,001)] и клинического прогрессирования заболевания [ОР 1,38 (1,03–1,85, p=0,029)] по сравнению с пациентами с ИМТ ниже 30 кг/м² [10].

C. Qingxian и соавт. впервые сообщили, что ожирение в 2,5 раза увеличивает риск развития тяжелой пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19 [11].

A. Simonnet и соавт. описали, что ожирение представляет собой фактор риска тяжести у пациентов с инфекцией COVID-19. Эти авторы ретроспективно проанализировали ИМТ и другие исходы у 124 последовательных пациентов с инфекцией COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии. Пациенты с инфекцией COVID-19 с ИМТ более 35 кг/м² имели в 7 раз больше риска инвазивной искусственной вентиляции легких, чем пациенты с ИМТ менее 25 кг/м² [12].

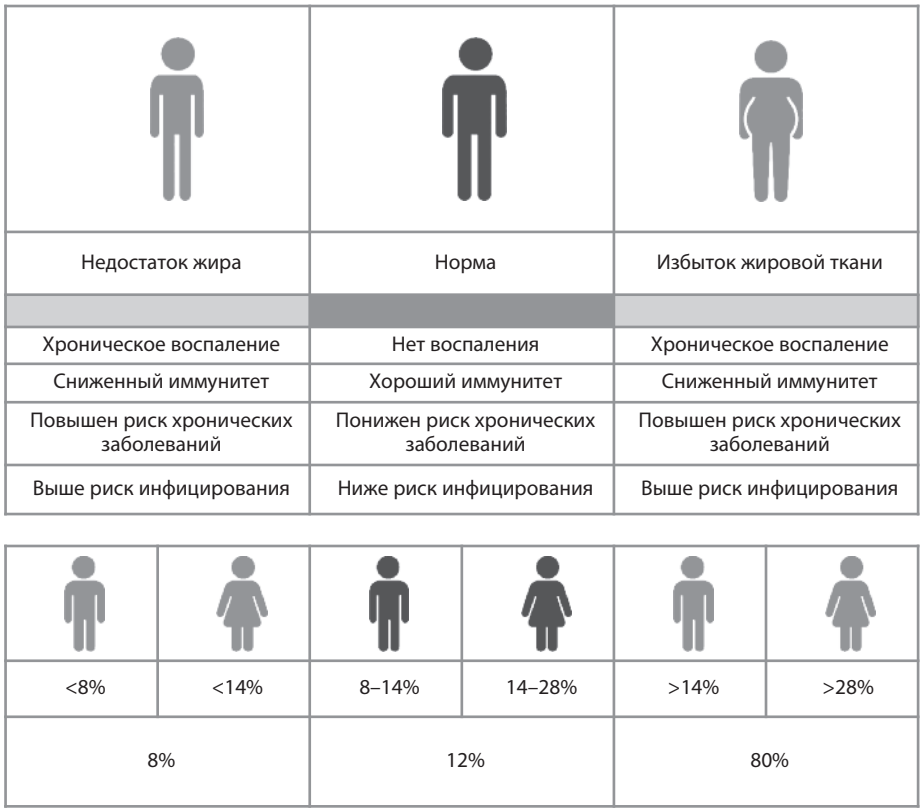
Кроме того, ожирение усиливает риск тромбоза, что весьма актуально, учитывая связь между тяжелым течением COVID-19 и протромботической диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией и большой частотой венозной тромбоэмболии [13]. Эндотелиальная дисфункция, часто сопровождаемая ожирением, является результатом дисбаланса сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. Эти изменения подталкивают эндотелий сосудов к протромботическому и проатерогенному состояниям, что отражается гиперактивацией тромбоцитов, повышенной адгезией лейкоцитов, вазоконстрикцией, провоспалением, проатерогенными изменениями, нарушением гемостаза и тромбозом с последующим усилением риска сердечно-сосудистых заболеваний [14].

При тяжелой форме COVID-19 наблюдалась активация коагуляции и повышение факторов свертывания крови, выраженное в умеренной и тяжелой тромбоцитопении, удлинении протромбинового времени и активированном частичном тромбопластиновом времени, повышении уровня D-димера и повышении уровня фибриногена.

Обобщенные данные о повышении риска инфицирования и развития осложнений при COVID-19 представлены на рис. 1.

Все эти данные показывают, что ожирение в значительной степени коррелирует с худшим прогнозом течения заболевания и связано с повышенным риском

Рис. 1. ИМТ и риск инфицирования [15].
Fig. 1. Body mass index and risk of infection [15].



развития венозной тромбоэмболии у пациентов, заболевших COVID-19.

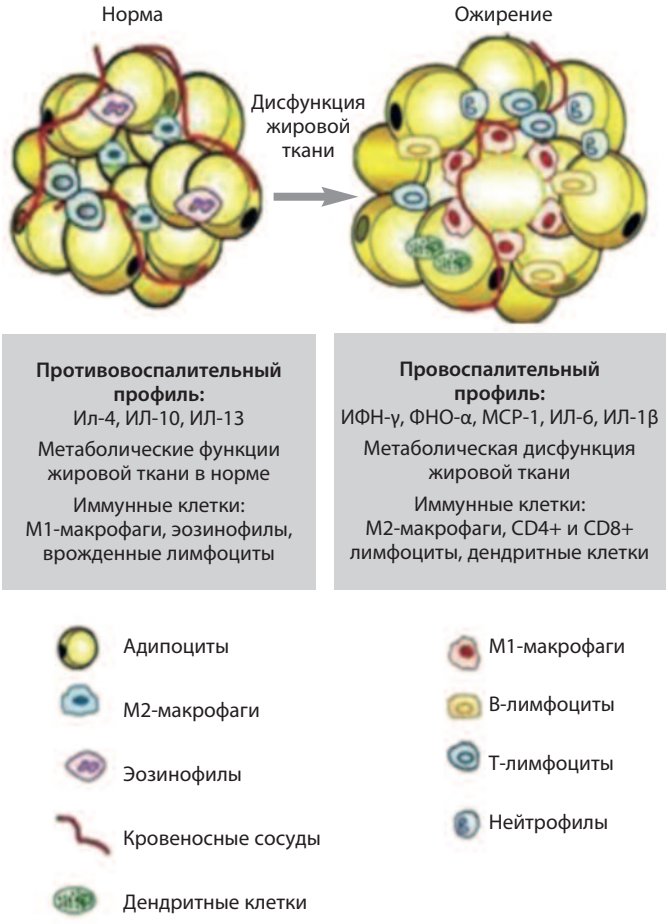
Роль дисфункции жировой ткани в развитии системного воспаления при ожирении

Жировая ткань является динамичным и важным эндокринным органом, который секретирует цитокины (адипокины/липокины), эндокринные факторы, внеклеточные везикулы, ферменты, мРНК и микроРНК, а также модулирует энергетический баланс, гомеостаз глюкозы и липидов, отвечает за восстановление тканей, воспалительный и иммунный ответы. Интересно, что почти все иммунные клетки, такие как резидентные нейтрофилы и эозинофилы, макрофаги, тучные клетки, дендритные клетки, NK-клетки, B- и T-лимфоциты, были обнаружены в жировой ткани.

Ожирение изменяет состав, структуру и функцию жировой ткани. Существует версия, что общее количество жировых клеток генетически детерминировано внутриутробно и в дальнейшем, именно при избыточности питания, адипоциты способны гипертрофироваться, причем не только непосредственно в жировой ткани, но и эктопированно в других органах (к примеру: сердце, печень, скелетные мышцы). Гипертрофированные адипоциты вырабатывают большое количество цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (МСР-1) и др. Данный процесс в сочетании со снижением васкуляризации жировой ткани (как следствие несовершенного ангиогенеза) способствует развитию выраженной гипоксии, которая является триггером гибели адипоцитов путем ишемического некроза и апоптоза, и дальнейшему неконтролируемому поступлению жирных кислот с усиленной секрецией воспалительных адипокинов и хемокинов. Это вызывает массивную инфильтрацию жировой ткани иммуноцитами, способствуя прогрессированию воспаления, что стимулирует липолиз, усиливает резистентность к инсулину и дисфункцию адипоцитов. Как следствие, развивается локальное воспаление, что стимулирует инфильтрацию жировой ткани активированными макрофагами-рекрутами (М1), привлекаются Т-клетки, В-клетки, нейтрофилы и тучные клетки, а популяция Т-хелперов типа 2 (Th2), макрофагов М2 и регуляторных Т-клеток (Treg) остаются или даже уменьшаются на более поздних стадиях ожирения. Это сдвигает баланс от регуляторного противовоспалительного иммунного состояния к воспалительному, определяя секрецию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (МСР-1), ФНО, ИЛ-1β, интерферона (ИФН)-γ и ИЛ-6, что приводит к развитию и системного воспаления [17–19].

Роль макрофагов в развитии дисфункции жировой ткани была доказана в 2003 г. Так, в своем исследовании S. Weisberg и соавт. показали, что у мышей без ожирения процент инфильтрации макрофагами жировой ткани составляет около 10%, в то время как при ожирении данный показатель увеличивается до 50% [19]. В зависимости от экспрессии поверхностных маркеров и профиля цитокинов макрофаги подразделяют на два типа (М1 и М2). Альтернативно активируемые

Рис. 2. Роль иммунного ответа в развитии дисфункции жировой ткани [16].
Fig. 2. Role of immune response in adipose tissue dysfunction [16].



М2-макрофаги характеризуются экспрессией участвующих в фагоцитозе рецепторов маннозы (CD206) и галактозы-С-лектина 1-го типа (MGL1), а также противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста (TGF)-β. Классически активируемые М1-макрофаги экспрессируют CD11c и вырабатывают провоспалительные цитокины: ИЛ-6, ФНО и др. (рис. 2).

В здоровой жировой ткани макрофаги, по-видимому, являются основным видом иммунных клеток, причем большинство из них относятся к классу «альтернативно активированных», часто классифицируемому как макрофаги 2-го типа, и отношение М2:М1 составляет примерно 4:1. Большинство доказательств, указывают на то, что резидентные макрофаги М2 являются первичными клетками, ответственными за гомеостатическое противовоспалительное состояние в здоровой жировой ткани [20]. Эти клетки часто встречаются в междольковых пространствах между адипоцитами. При дисфункции жировой ткани количество М2-макрофагов может увеличиваться, но не так выраженно, как М1, определяя потерю физиологической функции. Гипоксия является триггером гибели клеток жировой ткани, в свою очередь, стимулируя миграцию активированных М1-рекрутеров, образующих короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов. В дальнейшем, каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов, на фоне которых продукция провоспалительных цитокинов резко возрастает, и поляризация макрофагов смещается в сторону провоспалительного М1 фенотипа [21].

Таким образом, баланс между про- и противовоспалительными механизмами жировой ткани имеет решающее значение для поддержания гомеостаза легочной ткани. Возможно, если один или несколько из этих регуляторных элементов нарушены или отсутствуют, то это может способствовать цитокиновому шторму в легких или в других тканях, таких как жировая ткань, где существует аберрантная активация цитокинов.

Как избыток или дисфункция жировой ткани могут быть связаны с серьезностью инфекции SARS-CoV-2?

Избыточная масса тела является хорошо известным фактором риска респираторных заболеваний, учитывая общность иммунопатогенетических звеньев, и поэтому сообщаемая корреляция между ожирением и тяжелыми случаями инфекции COVID-19 неудивительна. Еще одна особенность дисфункциональной жировой ткани – метаболическая инертность. Эта концепция относится к физиологическому чередованию анаболических и катаболических состояний, контролирующих либо накопление энергии (после приема пищи), либо мобилизацию липидов (во время голодания), когда необходим источник энергии для других органов. Тучная жировая ткань больше не способна физиологически реагировать на гормоны, управляющие этим циклом, поскольку она в основном инсулинорезистентна и ослаблен механизм сдерживания мобилизации липидов, что приводит к устойчивой «утечке» жирных кислот. Это, в свою очередь, способствует эктопической липотоксичности из-за чрезмерного воздействия жирных кислот на многие органы, что является причиной развития сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением. Следует отметить, что мобилизация липидов жировой тканью также физиологически участвует в глобальной иммунной активации, поскольку цитокины являются мощными липолитическими молекулами, а сам процесс мобилизации обеспечивает источником энергии для поддержки ответов иммунной системы.

Механизм, с помощью которого SARS-CoV-2 проникает в клетки, полностью не выяснен, но, помимо прямого слияния вируса с плазматической мембраной, вероятно, что могут быть задействованы все различные типы эндоцитоза [22]. Эти события мембранного переноса включают опосредованный клатрином эндоцитоз, опосредованный кавеолином эндоцитоз, макропиноцитоз и фагоцитоз. Кавеолин-опосредованный эндоцитоз особенно интересен для изучения, так как кавеолин особенно много в адипоцитах [23], кавеолины участвуют в функции адипоцитов [24] и потому, что кавеолин взаимодействует с различными вирусными

белками [25]. Кроме того, у пациентов с ожирением увеличенное количество адипоцитов повышает пул чувствительных к инфекции клеток. Следует отметить, что жировая ткань содержит не только адипоциты, но и клетки сосудистой фракции стромы, среди которых предшественники адипоцитов и макрофаги [26, 27]. Эти последние клетки также экспрессируют АПФ2 и представляют собой потенциальную мишень для инфекции SARS-Cov-2 и могут способствовать усилению воспалительной ситуации.

И наконец, жировая ткань является крупнейшим эндокринным органом, который связывает метаболизм и иммунитет (состоит из белой и бурой жировой ткани), выполняющих разные функции. Так, белая жировая ткань отвечает за хранение и высвобождение жирных кислот. Бурая жировая ткань, напротив, рассеивает энергию в виде тепла, отделяя дыхательную цепь митохондрий от синтеза аденозинтрифосфорной кислоты. Экспрессия воспалительных маркеров меньше в бурой жировой ткани, чем в белой, дополнительно подтверждая, что бурая жировая ткань, как правило, более устойчива к воспалению. Но, так или иначе, ожирение сопровождается воспалением не только в белой, но и в бурой жировой ткани. Под влиянием ФНО, вырабатывающегося М2-макрофагами, снижается термогенная активность бурой жировой ткани, захват глюкозы бежевыми и бурыми адипоцитами.

У пациентов с COVID-19 так же, как и у больных с ожирением, наблюдается рост в периферической крови и тканях уровней ИЛ-1, МСР-1, ИЛ-6, ИЛ-2, ФНО и ИЛ–8, что потенциально может суммироваться с формированием взаимно отягощающих цитокин-опосредованных линий прогрессирования двух заболеваний. Как пример, более выраженное повышение ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 может приводить к вытеснению десмосомного белка, плакоглобина, из мембраны кардиомиоцитов (Siripanthong, 2020 г.), что является причиной их гибели со вторичным дисфункциональным ремоделированием миокарда и может определять повышение частоты отдаленных осложнений инфекционного заболевания у данной категории больных.

Клинический случай

Рассмотрим истории жизни пациентов, имеющих ожирение, которые перенесли в 2020 г. COVID-19. Основная цель описания клинических случаев – демонстрация значимости своевременного контроля массы тела пациента, а также необходимость своевременного назначения противовирусных препаратов направленного действия при SARS-CoV-2, особенно у пациентов с избыточной массой тела.

Случай 1. COVID-19: пневмония, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); пациент без приема противовирусной терапии.

Анамнез. Пациент 45 лет, родился с массой тела 3500 г. В раннем детстве рос и развивался в соответствии с возрастными нормами, до 15 лет не был склонен к полноте, но наследственность отягощена избыточной массой тела у матери. Со школьного возраста активно занимался спортом, посещал различные секции. В 15 лет в связи с вынужденным началом трудовой деятельности пришлось отказаться от занятий спортом. К 18 годам заметил, что на фоне малоподвижного образа жизни масса тела начала постепенно увеличиваться. В 18 лет весил 85 кг при росте 176 см (ИМТ – 27,4 кг/м², что соответствует избыточной массе тела).

Вес продолжал прибавляться и к 19 годам уже составлял 107–110 кг. Пациент попытался сменить образ жизни, добавил физическую активность и смог похудеть до 100 кг. Результат не получилось удержать в связи с ограниченными возможностями физических нагрузок и присоединением вредных привычек. К 30 годам масса тела в среднем составляла 110–115 кг, но пациент не придавал особого значения этой прибавке. В 2009 г. отказался от курения и через полгода вес уже был 150 кг, присоединились жалобы на повышение артериального давления (АД), максимальный уровень АД – 220/110 мм рт. ст. Со слов пациента, при проведении суточного мониторинга АД, ему диагностировали перенесенный микроинсульт. Была назначена медикаментозная терапия, и на фоне лечения вновь отметил прибавку массы тела.

В 2018 г. из поликлиники по месту жительства был направлен в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» для полного обследования, где диагностированы по МКБ-10: E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией; R73.0 Отклонение результатов нормы теста на толерантность к глюкозе (преддиабет). Пациент на тот момент уже имел морбидное ожирение и жаловался на задержки дыхания во сне, поэтому был направлен на консультацию к врачу-сомнологу, который диагностировал по МКБ-10 G47.3 Синдромом обструктивного апноэ сна и перевел пациента на СИПАП-терапию. Специфического лечения ожирения не получал. Масса тела продолжала расти и к началу 2020 г. составила 190 кг, ИМТ – 61,3 кг/м².

Развитие COVID-19. В сентябре 2020 г. в связи с выявленной хламидийной инфекцией у жены получал антибактериальную терапию (Авелокс, Метронидазол) в течение 20 дней. 17.09.2020 на фоне получаемой терапии впервые появилась фебрильная лихорадка, озноб и общее ухудшение состояния. К лечению добавил жаропонижающие препараты, но фебрильная лихорадка сохранялась, от приема противовирусных препаратов пациент отказался. На 20-е сутки от начала заболевания, в связи с сохраняющейся лихорадкой, умеренной десатурацией (90–91%), КТ-картиной II–III стадии пневмонии был госпитализирован в отделение для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией. При осмотре состояние средней тяжести. Рост – 176 см. Масса тела – 205 кг. ИМТ – 66,2 кг/м². Температура – 37,5° С. Пульс: 88 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, симметричный. АД – 130/100 мм рт. ст. Дыхание: самостоятельное, эффективное, ритмичное. Частота дыхательных движений – 24 в мин, SpO_2 – 91–92%.

Таблица 1. Состояние гематологических показателей
Table 1. Hematological status

Показатель	Референсные значения	21-й день заболевания	22-й день заболевания	26-й день заболевания
Гемоглобин, г/л	115–150	151	135	136
Гематокрит, %	40,0–51,0	48	40,1	43,5
Тромбоциты, 10^9/л	150–400	347	311	252
Эритроциты, 10^{12}/л	4,3–5,8	5,44	4,72	4,92
Лейкоциты, 10^9/л	4,00–8,80	16,1	11,86	4,8
Нейтрофилы, 10^9/л	1,9–8,0	14	9,16	2,4
Лимфоциты, 10^9/л	1,2–3,0	1,2	1,48	1,8
Моноциты, 10^9/л	0,2–0,56	0,6	1,2	0,4
СОЭ, мм/ч	<20	16	20	7
АЛТ, Ед/л	<33	33	28	139
АСТ, Ед/л	<32	44	28	75
ЛДГ, Ед/л	125–243	1161	568	628
ИЛ-6, пг/мл		29,3		
Прокальцитонин, нг/мл	<0,0000	0,133		
Гликизилированный гемоглобин, %	4,0–6,0	6,4		
Глюкоза, ммоль/л	3,1–6,1	8,4	6,6	
Ферритин, мкг/л	11,0–307,0	512,9		
Д-димер, мкг/мл	<0,5	0,7		
Фибриноген, г/л	1,80–3,50	5,7	3,18	
МНО	0,8–1,2	1,29		

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 2. Динамика концентрации СРБ в сыворотке крови
Table 2. Dynamic changes of serum CRP levels

Показатель	Референсные значения	21-й день заболевания	22-й день заболевания	26-й день заболевания
СРБ, мг/л	0,01–5,00	76	43	6

По КТ-данным органов грудной клетки при поступлении – двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония, КТ-2. Диагностирована острая дыхательная недостаточность 1-й степени. В анализах крови отмечался высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), небольшое повышение уровня фибриногена и D-димера, повышение уровня лейкоцитов и уровень прокальцитонин в пределах нормы (табл. 1).

Проведенное исследование в отделении выявило признаки высокой инфекционно-воспалительной активности заболевания, в связи с чем была назначена терапия системными глюкокортикостероидами, антитромботическая и антибактериальная терапия. Несмотря на проводимую терапию, было отмечено прогрессирование дыхательной недостаточности (SpO_2 – 86%). У пациента появились боли в животе, метеоризм, диарея до 10 раз в сутки, стул зеленого цвета.

Учитывая многочисленные факторы риска тяжелого течения заболевания (морбидное ожирение 3-й степени с синдромом обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия), по жизненным показаниям была назначена инфузия Тоцилизумаба в дозе 800 мг внутривенно, которую пациент перенес удовлетворительно. И в результате было отмечено быстрое купирование лихорадочного синдрома, дыхательной недостаточности, значительное снижение концентрации СРБ (табл. 2) и снижение воспалительной активности заболевания.

Согласно критериям выписки пациента с коронавирусной инфекцией (COVID-19), внебольничной пневмонией, острым респираторным заболеванием, пациент был выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому) и соблюдением режима изоляции в течение 14 дней.

За период заболевания, пациент похудел на 20 кг. Масса тела на момент выписки составляла 185 кг. С учетом высокого риска внутрисосудистого тромбоза, пациент продолжал получать терапию антикоагулянтом прямого действия – селективного ингибитора фактора

Таблица 3. Примерное меню щадящего питания
Table 3. Sample menu for nutritional care

Завтрак	Выход, г	Ккал	Белки	Жиры	Углеводы
Протертая овсяная каша на воде с ягодами	200	300	6,5	15,3	19,6
Вареное яйцо	60	96	7,74	6,96	0,48
Облепиховый кисель	150	74	0	0	16,79
Второй завтрак					
Запеченное яблоко	170	162	0,43	0,27	42
Травяной чай	200	2	0	0	0,47
Обед					
Томатный суп-пюре	150	50	1	4	2
Рис	100	121	2,91	1	26,05
Пудинг из красной рыбы	150	186	8,44	12,44	10,86
Компот из сухофруктов	200	54	0,4	0,4	12,2
Полдник					
Творожный пудинг	100	142	15,43	4,74	9,35
Чай	200	0	0	0	0
Ужин					
Котлета из индейки	100	204	14,8	9,85	13,18
Тушеные овощи	150	113	2,57	6,14	12,25
Напиток из шиповника	150	47	0,24	0,05	12,41
Второй ужин					
Йогурт 3,2%	125	93	3,5	4	5,12
ИТОГО		1640	64	64	182

свертывания крови Ха (Элеквис 5 мг, 2 раза в день), дальнейшая эффективность антикоагулянтной терапии оценивалась по данным Д-димера.

На фоне лечения COVID-19, пациент получил инфекцию мочевыводящих путей и была назначена терапия Цефалоспорином IV поколения (Цефепим, 1 г в день) с постоянным употреблением растительных отваров-уросептиков.

Еще одной существенной проблемой, возникшей на этапе стационарного лечения, стало развитие гепатотоксической реакции в виде выраженной гиперферментемии и возникновением различных желудочно-кишечных расстройств, наиболее вероятно, связанными с внутривенным введением Тоцилизумаба. Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, зарегистрированное в нашей стране для лечения ревматоидного артрита. При COVID-19 препарат рекомендован для терапии синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») [18]. Его основной фармакологический эффект – ингибирование ИЛ-6, участвующего в иммунном ответе на бактериальные, вирусные и грибковые патогены. Препарат назначают и как средство монотерапии, и в сочетании с другими противовирусными агентами. Однако его применение у пациентов с COVID-19 изучено недостаточно. Кроме того, следует учитывать неблагоприятный фон развития данного осложнения – наличие морбидного ожирения 3-й степени, длительно существующего стеатоза (стеатогепатита), что позволяет отнести пациента к группе риска развития лекарственной гепатотоксичности.

В дальнейшем пациент обратился за высококвалифицированной помощью к врачу-эндокринологу, диетологу, который составил план ведения пациента.

С учетом возникших осложнений на фоне лечения COVID-19, пациент был переведен на щадящее питание (стол №5) до полного восстановления функций ЖКТ. Примерный вариант щадящего питания представлен в табл. 3.

Процесс длился достаточно долго. Спустя месяц после курса лечения и соблюдения диеты, было решено постепенно перевести пациента на другой режим питания, но в ответ на смену рациона вновь начались расстройства ЖКТ (послабления стула), и щадящее питание было возвращено еще на некоторое время. После восстановления функции моторики ЖКТ для пациента в качестве основы питания была предложена индивидуально составленная средиземноморская диета с подсчетом калорийности.

Случай 2. COVID-19: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), среднетяжелое течение (на фоне противовирусной терапии)

Анамнез. Пациент, 51 год, родился с массой тела 3500 г. Рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. В юности посещал различные спортивные секции: бокс, самбо, каратэ, плавание, но длительно не задерживался в культуре спорта. Склонность к набору веса всегда имелась, так как у родителей была избыточная масса тела. Минимальная масса тела в юности – 80 кг. Первую прибавку массы тела отметил в 17 лет на фоне изменений рациона (начал потреблять больше гиперкалорийных продуктов). В призывном возрасте

Таблица 4. Состояние гематологических показателей
Table 4. Hematological status

Показатель	Референсное значение	15.11.2020	23.11.2020	27.11.2020
Лейкоциты, 10^9/л	4,00–8,80	5,19	13,17	9,31
Лимфоциты, 10^9/л	1,2–3,0	1,2	9,0	4,0
СОЭ, мм/ч	<20	7	10	17
АЛТ, Ед/л	<33	–	28	30
АСТ, Ед/л	<32	–	22	14
Глюкоза, ммоль/л	<6,1	–	–	6,65
СРБ, мг/л	<0,5	0,17	0,05	0,45
Ферритин, мкг/л	11,0–307,0	883,5	670,8	345,9
Д-димер, нг/мл	<550	271	278	216
Фибриноген, г/л	1,80–3,50	6,2	3,5	3,7

весил 90 кг при росте 176 см (ИМТ – 29 кг/м^2). Потом данную массу тела удавалось поддерживать, но как таковых попыток похудеть не было. К 26 годам из-за смены места жительства, образа жизни и рациона началась очередная прибавка массы тела (+15 кг). Старался снизить массу тела за счет гипокалорийного питания и увеличения физической нагрузки, но как только возвращался к прежнему образу жизни масса тела прибавлялась. Максимальная масса тела – 105–110 кг. К специалистам для корректировки массы тела никогда не обращался. В 2003 г. был установлен кардиостимулятор (аритмия), на данный момент наблюдается у кардиолога по поводу повышенного АД и регулярно принимает Микардис 80 мг. Наследственность отягощена избыточной массой тела с обеих сторон; у матери – бронхиальная астма, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона; у отца – гипертоническая болезнь, болезнь Альцгеймера. В анамнезе рецидивирующая бактериальная инфекция мочевыводящих путей

Развитие COVID-19. В ноябре 2020 г. начали беспокоить субфебрильная температура, кашель и общая слабость (11.11.2020). При осмотре (14.11.2020) состояние средней тяжести. Рост – 176 см. Масса тела – 103 кг. ИМТ – 33 кг/м^2. Температура 38,0° С. Пульс: 96 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, симметричный. АД – 140/100 мм рт. ст. Потеря обоняния, вкуса. Дыхание: самостоятельное, эффективное, ритмичное. Частота дыхательных движений – 26 в минуту, SpO_2 – 92%. Диагноз COVID-19: ОРВИ, среднетяжелое течение был подтвержден лабораторно (положительный ПЦР-результат на определение РНК SARS-CoV-2, материал из носоглотки). В анализах крови 15.11.2020 отмечалось повышение уровня СРБ и ферритина – маркеров воспаления, повышение уровня фибриногена, однократное повышение уровня глюкозы, повышение уровня лейкоцитов и лимфоцитов (см. табл. 5). Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), актуальным на момент постановки диагноза, пациенту назначено: противовирусный препарат, учитывая массу тела пациента более 75 кг, – Арепливир по 1800 мг 2 раза в 1-й день терапии, со 2 по 10-й день по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день, жаропонижающие (пациент принимал Нимесулид) при температуре выше 38,5° С, а с учетом высокого риска внутрисосудистого тромбоза – низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия) в лечебной дозе из расчета 1 мг/кг. Весь период заболевания, пациент находился на лечении в амбулаторных условиях (на дому), под регулярным контролем лечащего врача. Пациент отмечал положительную динамику на 3-й день терапии (температура тела с 4-го дня терапии Арепливиром ниже 37,5° С, отсутствие головной боли и боли в мышцах, которые беспокоили с первого дня заболевания). По лабораторным данным от 23.11.2020: снижение уровня ферритина и фибриногена. Увеличение уровня лейкоцитов за счет нейтрофилов и моноцитов может быть связано с присоединением клиники уретрита (бактериальной этиологии, учитывая анамнез); табл. 4.

Таблица 5. Состояние гематологических показателей после перенесенного COVID-19
Table 5. Hematological status after recovery from COVID-19

Показатель	Референсное значение	15.12.2020
Лейкоциты, 10^9/л	4,00–8,80	4,77
Глюкоза, ммоль/л	<6,1	4,44
Общий белок, мм/ч	64–83	68
АЛТ, Ед/л	<33	34
АСТ, Ед/л	<32	22
СРБ, мг/л	<0,5	0,13
Ферритин, мкг/л	11,0–307,0	263,9
Д-димер, нг/мл	<550	184
Фибриноген, г/л	1,80–3,50	4,3

Спустя месяц от заболевания показатели крови сохранили тенденцию к снижению до референсных значений, которые были зафиксирована на 8-й день заболевания на фоне приема противовирусного препарата, что подтверждает обоснованность и эффективность подобранной терапии (табл. 5).

На фоне перенесенной вирусной инфекции пациент отмечает возникновение и сохранение неврологической симптоматики в виде нарушения концентрации внимания, снижения памяти и работоспособности. За 2 нед болезни зафиксировалось снижение массы

тела на 5 кг, но спустя пару месяцев вес вновь возрос до 103 кг.

На данный момент пациент находится под наблюдением специалистов. Была подобрана разрешенная физическая активность и индивидуально составленная средиземноморская диета с подсчетом калорийности (см. табл. 10).

Возможности нутритивной коррекции пациентов с ожирением после COVID-19

Извлекая уроки из исследований в отношении различных вирусных инфекций, становится ясно, что статус питания играет значительную роль в результатах лечения и дальнейших достижениях в отношении здоровья у пациентов [28]. На этом этапе возникает вопрос: может ли соблюдение диеты, характеризующейся противовоспалительными свойствами, предотвратить тяжелые последствия или сыграть ключевую роль в восстановлении пациентов, которые переболели COVID-19?

Самым основным типом питания, которое рассматривается множеством ассоциаций по борьбе с острыми и хроническими заболеваниями, является средиземноморская диета, характеризующаяся относительно высоким потреблением с пищей свежих овощей, сезонных фруктов, цельных зерен, бобовых, оливкового масла, орехов и мононенасыщенных жиров, за которыми следует умеренное потребление рыбы, птицы, кисломолочных продуктов, вина и, наконец, низкое потребление рафинированных сахаров и красного мяса [29, 30]. Важно отметить, что сбалансированная диета, богатая этими продуктами, содержит биоактивные соединения: витамины, минералы, полифенолы, полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, которые обладают сильными противовоспалительными, антитромботическими и антиоксидантными свойствами. Эти молекулы могут действовать синергетически, предотвращая и защищая от воспалительных проявлений, а также связанных с ними тромботических осложнений [29–35].

На сегодняшний день большая часть населения России придерживается «западного» режима питания, характеризующегося высоким потреблением обработанных пищевых продуктов, таких как колбасные изделия, субпродукты, красное мясо, жареные во фритюре блюда, очищенные и переработанные зерна, фабричные десерты и сласти. В результате повышенное потребление сахаров, насыщенных жиров, трансжиров и рафинированных углеводов может повышать риски развития гипергликемии, дислипидемии, увеличения конечных продуктов гликирования и возникновения воспалительных состояний на клеточном уровне, что потенциально подвергает конкретные группы людей к повышенному риску тяжелых осложнений COVID-19. Поэтому очень важно следовать идеалам средиземноморской диеты, поощряя потребление овощей, цельнозерновых продуктов, бобовых, орехов, оливкового масла и рыбы, поскольку это напоминает диету наших предков, которая способна оказывать непосредственное влияние на развитие и течение воспалительных процессов в организме [36].

Группы продуктов и отдельные виды питательных веществ

Правильно подобранный рацион, разнообразие продуктов, физическая активность, нормализация психоэмоционального фона являются основой для поддержания здоровья человека. В этом разделе мы обсудим, на какие же продукты стоит обратить внимание при ведении пациентов с ожирением, перенесших COVID-19.

Потребность в энергии, белках, жирах, углеводах

Питание должно быть индивидуально скорректировано с учетом нутритивного статуса, уровня физической активности, наличия сопутствующих заболеваний и их выраженности.

Для определения суточной потребности в энергии для поддержания основных жизненных функций организма необходимо индивидуально рассчитать калорийность рациона следующим способом:

Для женщин:
- 18–30 лет: (0,0621 × масса тела (кг) + 2,0357) × 240;
- 31–60 лет: (0,0342 × масса тела (кг) + 3,5377) × 240;
- старше 60 лет: (0,0377 × масса тела (кг) + 2,7545) × 240.

Для мужчин:
- 18–30 лет: (0,0630 × масса тела (кг) + 2,8957) × 240;
- 31–60 лет: (0,0484 × масса тела (кг) + 3,6534) × 240;
- старше 60 лет: (0,0491 × масса тела (кг) + 2,4587) × 240.

Если пациент ведет малоподвижный образ жизни, то полученную величину умножаем на 1,1; при умеренной физической активности – на 1,3; при физической активности или активных занятиях спортом – на 1,5.

И при желании снизить массу тела, необходимо полученную величину уменьшить на 20%.

Количество основных макронутриентов рассчитывается по процентному соотношению: на углеводы уделяется 50–55% калорийности суточного рациона, на белки – 15%, на жиры – 25–30%.

Потребность в микронутриентах

Значение овощей и фруктов было исследовано на предмет потенциальной пользы в сочетании с респираторными и воспалительными состояниями из-за их профиля питательных веществ, состоящего из антиоксидантов, витаминов, минералов и фитосоединений, которые могут оказывать антиоксидантный, противовоспалительный и многие другие полезные эффекты [37–41]. Несколько исследований показали, что фрукты и овощи, содержащие микроэлементы, могут повысить иммунную функцию. Сами же антиоксиданты в продуктах увеличивают количество субпопуляций Т-клеток, усиливают ответ лимфоцитов на митоген, повышают продукцию ИЛ-2, усиливают активность NK-клеток и повышают ответ на вакцину против

Таблица 6. Подклассы биофлавоноидов и их источники пищи
Table 6. Bioflavonoid subclasses and their food sources

Подклассы	Источники пищи
Антоцианы	Все красные, синие и фиолетовые ягоды, красный и фиолетовый виноград, красное вино
Флавонолы: Мономеры Димеры и полимеры	Чай (зеленый и белый), горький шоколад, виноград, ягоды, яблоки Чай (черный и улун), горький шоколад, яблоки, красное вино
Флаваноны	Цитрусовые фрукты
Флавонолы	Желтый лук, зеленый лук, брокколи, яблоки, чай
Флавоны	Петрушка, тимьян, сельдерей, острый перец
Изофлавоны	Соя, продукты из сои, бобовые

Таблица 7. Богатые пищевыми волокнами продукты
Table 7. High-fiber foods

Продукт	Порция	Клетчатка, г
Пшеничные отруби	1/2 стакана	12,5
Фасоль сухая	1/2 стакана	9,6
Горох сухой	1/2 стакана	8,1
Чечевица	1/2 стакана	7,8
Фасоль консервированная	1/2 стакана	6,8
Яблоко с кожурой	1 среднее	4,4
Малина свежая	1/2 стакана	4,0
Батат с кожурой	1 средний	3,8
Шпинат, замороженный	1/2 чашки	3,5
Миндаль свежий	28,5 г	3,5

вируса гриппа по сравнению с плацебо [42]. Рекомендуется обогащать рацион продуктами, содержащими бета-каротин (батат, морковь, тыква, помидор, сельдерей, зеленые листовые овощи), витамин С (шиповник, красный перец, черная смородина, цитрусовые, киви, манго, брокколи), витамин Е (различные растительные масла – соевое, кукурузное, облепиховое, оливковое; перловая крупа, облепиха, соя, орехи, семена) и другое.

В качестве нейрозащитного потенциала могут заинтересовать диеты, богатые продуктами, содержащими биофлавоноиды, которые обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами (табл. 6). Множество исследований показало, что биофлавоноиды способны снижать риски возникновения когнитивных нарушений. Так, например, потребление танинов зеленого чая в молодом возрасте снижало риски возникновения болезни Альцгеймера и других типов деменции в пожилом возрасте [43].

Кроме того, сообщается, что при наличии дефицита витамина D в организме могут повышаться риски заболеваемости вирусными инфекциями, ведь в действительности его адекватный статус в организме влияет на характер течения многих острых и хронических заболеваний. В случае респираторной системы он способен защищать дыхательные пути, убивая вирусы за счет индукции кателицидина/дефензинов и торможения выработки провоспалительных цитокинов, тем самым снижая риск развития цитокинового шторма, ведущего к осложненному течению COVID-19. Более того, в настоящее время проводится исследование (www.clinicaltrials.gov: NCT04334005) с целью оценки полезности витамина D в качестве иммуномодулирующего агента. Продукты, содержащие витамин D, включают различные сорта рыбы, рыбий жир, грибы, сливочное масло, молоко, сыр, яичный желток и добавки с витамином D.

Говоря о рыбе, очень важно отметить высокое содержание в ней омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, в частности эйкозапентаеновой кислоты (EPA) и докозагексаеновой кислоты (DHA), которые обладают противовоспалительным действием через несколько клеточных механизмов. EPA и DHA могут действовать как субстраты для синтеза специализированных прорассасывающихся липидных медиаторов, таких как марезины, резольвины и протектины, из которых протектины могут снижать репликацию вируса гриппа и потенциально влиять на воспалительные проявления респираторно-вирусных заболеваний [44, 45].

Рыба и другие морепродукты также содержат биологически активные соединения, которые обладают мощным антитромботическим действием [46, 47]. Некоторые исследования связывают снижения уровня DHA при возникновении болезни Альцгеймера, а плацебо-исследование с участием 295 пациентов вовсе показало, что ежедневное потребление 2 г DHA в течение 18 мес снижало риски возникновения когнитивных нарушений [43]. Следовательно, увеличение потребления рыбы и добавок омега-3 могут обеспечить питательными веществами, которые могут влиять на некоторые патомеханизмы и осложнения COVID-19.

Еще одним важным микроэлементом, который имеет решающее значение для поддержания иммунной функции, является цинк. Сообщалось, что цинк ингибировал связывание и удлинение матрицы РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) коронавируса при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) в клетках Vero-E6 [48]. Больше всего цинка содержится в устрицах, но также его некоторое количество можно получить из кедровых орехов, семян тыквы, семян кунжута, бобовых и пшеничных отрубей. Последняя категория продуктов также богата пищевыми волокнами, которые способны модулировать иммунитет и снижать частоту бактериальной транслокации через кишечный барьер [49]. Потенциальными механизмами, с помощью которых пищевые волокна влияют на иммунную систему, являются изменения кишечной лимфоидной ткани (GALT), возникающие в результате изменения микрофлоры кишечника. Пребиотическая клетчатка не гидролизуется и не всасывается в верхней части желудочно-кишечного тракта и становится селективным субстратом для полезных бактерий толстой кишки [50,

Таблица 8. Примерное меню питания при наличии морбидного ожирения
Table 8. Sample menu for patients with morbid obesity

	Выход, г	Ккал	Белки	Жиры	Углеводы
Завтрак					
Пшенная каша на молоке 2,5% с отрубями и тыквой	150	161,8	6	6	22,2
Омлет с зеленой фасолью, луком и помидорами	250	235,8	14,75	15	9,1
Второй завтрак					
Творожное пирожное «картошка» без сахара	150	172	15,3	5,5	19,2
Йогурт 3,2%	125	93	3,5	4	5,1
Обед					
Суп из баклажанов с грибами	200	60	2,2	3,2	5,6
Салат из айвы с нутом и шпинатом	250	286,2	12,9	10	36,75
Запеченная рыба с цитрусовым маслом	250	348,5	31,8	23,2	2,8
Отваренный дикий рис со специями	100	127	2,4	6,8	14,4
Ужин					
Салат из цветной капусты и печеного перца с грецкими орехами	250	143,5	5,72	6,82	15,8
Филе индейки с грибами и овощами	250	176,25	31,25	2,25	7,75
ИТОГО		1803,75	125,8	82,7	138,7

51]. В западных диетах часто отсутствует клетчатка, следовательно увеличение потребления как растворимых (бобовые, овес, ячмень, яблоко, цитрусовые), так и нерастворимых пищевых волокон (бобовые, продукты из цельного зерна, различные отруби, цветная капуста, орехи) рекомендуется для поддержания общего здоровья организма (табл. 7).

Особенности нутритивной поддержки в период реабилитации после перенесенного COVID-19

Все вышеописанные питательные вещества включены в схему средиземноморской диеты, которая стала основой последующего ведения пациента, перенесшего тяжелое течение COVID-19. Примерный план рациона, составленного для пациента, с учетом рекомендаций средиземноморской диеты, представлен в табл. 8.

Фактором ответа на лечение стало похудение пациентов и положительная динамика со стороны организма на введение повседневных продуктов питания в рацион.

На данный момент пациенты находятся на регулярном наблюдении и коррекции лечения, исходя из самочувствия и данных лабораторно-инструментальной диагностики. Пациентов ознакомили с тем, что ожирение является хроническим заболеванием, поэтому важно избегать кратковременных «разгрузочных диет», но при этом сфокусироваться на формировании здорового пищевого поведения, базироваться на постановке реалистичных целей в отношении снижения массы тела без вреда для здоровья и дальнейшего удержания достигнутой массы тела. Решается вопрос о включении физической активности, учитывая все риски, для более комплексного подхода к лечению ожирения и быстрого восстановления. В дополнение к перечисленным мероприятиям, рассматривается вопрос о лекарственной терапии ожирения и сопутствующих заболеваний.

Обсуждение

Эти клинические случаи позволяют со стороны оценить многие возможности, имеющиеся в арсенале как пациентов, так и медицинского персонала. Учитывая периоды развития и взросления пациентов, еще в юности можно было найти подход для предотвращения прибавки массы тела. В данных ситуациях основными триггерами набора массы тела стали изменение стиля питания и уменьшение физической активности, вплоть до ее полного отсутствия. Пассивный образ жизни запустил механизм, который был генетически запрограммирован у пациентов, а отсутствие дисциплинированного пищевого поведения вдобавок способствовало увеличению массы тела.

Еще большее беспокойство вызывает то, что, в свою очередь, пациенты длительное время не обращались за квалифицированной помощью, что усугубляло течение заболевания, а при обращении за консультацией к специалистам не было уделено должного внимания диагностике синдрома ночных апноэ, что является жизнеугрожающим заболеванием.

Описание клинических случаев позволяет оценить высокую значимость своевременной коррекции массы тела. Нарастающая заболеваемость ожирением во всем мире и сопутствующими ему осложнениями все больше накапливается в практике врача, что показывает актуальность проблемы во всех слоях населения. Необходимо направлять большие усилия на борьбу с ожирением во всем мире и предотвращать ассоциированные с ним хронические заболевания, усиливающие негативные последствия вирусной пандемии COVID-19.

С учетом возрастания рисов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ожирением и имеющихся данных о более длительном периоде контагиозности у подобных больных [52] следует особое внимание уделять своевременному назначению противовирусной терапии. Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 11 от 07.05.2021) приоритетным препаратом для этиотропной терапии пациентов с COVID-19 разной степени тяжести (как на амбулаторном, так и на стационарном этапе) является фавипиравир [53]. Фавипиравир обладает направленным противовирусным действием: с одной стороны, препарат блокирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса, с другой – индуцирует летальные мутации вирусной РНК, способствуя снижению вирусной нагрузки. В клинических исследованиях фавипиравира (Арепливир) в нашей стране была доказана гипотеза превосходства исследуемого препарата по сравнению со стандартной терапией в отношении достижения клинических и суррогатных конечных точек. Так, курс терапии Арепливиром обеспечил улучшение клинического статуса по шкале ВОЗ на 4 дня быстрее и в 2 раза чаще, чем стандартная терапия (p=0,00001). Элиминация вируса после курса терапии наблюдалась у 98% пациентов, что сочеталось с выраженным улучшением состояния легких, вплоть до нормализации более чем у 60% пациентов. Улучшение состояния пациента сопровождалось нормализацией уровня сатурации, улучшением клинических и биохимических показателей. При этом на фоне приема препарата не отмечалось серьезных нежелательных явлений и отрицательного влияния на жизненно важные функции (АД, частоту сердечных сокращений, ЭКГ-показатели). Ускорение снижения вирусной нагрузки на фоне применения Арепливира способствует уменьшению риска осложненного течения заболевания и госпитализации, что обосновывает отраженное в Методических рекомендациях Минздрава России выделение этого препарата в качестве приоритетной схемы этиотропной терапии для пациентов с легким и средне-тяжелым течением, что особенно актуально у пациентов с высоким риском развития осложнений, в частности при наличии ожирения [54].

Заключение

Ожирение представляет собой фактор риска более серьезного и худшего прогноза у пациентов с инфекцией COVID-19. Аналогичным образом воспаление жировой ткани, вызванное ожирением, и его влияние на иммунную систему играют решающую роль в патогенезе инфекции COVID-19.

Очевидно, что профилактика ожирения в первую очередь и особенно его прогрессирования до более тяжелых форм остро необходима в системе здравоохранения и обществе. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 клиницисты должны осознавать, что люди с ожирением, а тем более страдающие ожирением в более тяжелой форме, подвержены более высокому риску клинического ухудшения при COVID-19.

Подход к лечению ожирения должен быть комплексным и включать все стороны модификации образа жизни, начиная с личной ответственности пациента за собственное здоровье, охватывая помощь окружения и включенность семьи в отношении изменения характера питания и расширения физической активности. Безусловно, в краткосрочной перспективе трудно ожидать серьезных изменений со стороны массы тела, что и не является целесообразным, согласно рекомендациям по лечению коморбидного ожирения [55], но зато планомерная многофакторная терапия обладает большим потенциалом в отношении значительного снижения хронического воспаления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *Soy M, Keser G, Atagündüz P et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. Clin Rheumatol 2020; 39, 2085–94.*
2. *Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. JAMA 2020; 323 (13): 1239.*
3. *Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395 (10229): 1054–62.*
4. *Cai Q, Chen F, Wang T et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in shenzhen, China. Diabetes Care 2020; 43 (7): 1392–8.*
5. *Williamson E, Walker A, Bhaskaran K et al. OpenSAFELY: Factors Associated with COVID-19-Related Hospital Death in the Linked Electronic Health Records of 17 Million Adult NHS Patients, medRxiv preprint, 2020. DOI: 10.1101/2020.05.06.20092999*
6. *Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Ther Prevention 2014; 13 (6): 4–11.*
7. *Yumuk V, Tsigos C, Fried M et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Ed. PV Nerurkar. Obes Facts 2015; 8 (6): 402–24.*
8. *Bourgeois C, Gorwood J, Barrail-Tran A et al. Specific biological features of adipose tissue, and their impact on HIV persistence. Front Microbiol 2019; 10: 2837.*
9. *WHO. Obesity and overweight. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight*

10. *Garg S, Kim L, Whitaker M et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with LaboratoryConfirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 458–64.*
11. *Qingxian C, Fengjuan C, Fang L et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China (3/13/2020). Lancet 2020.*
12. *Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of besity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring), April 9, 2020*
13. *Ritter A, Kreis N-N, Louwen F, Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. J Mol Sci. 2020; 21: 5793.*
14. *Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. Biomolecules 2020; 10 (2): 291.*
15. *Maffetone PB, Laursen PB. The Perfect Storm: Coronavirus (Covid-19) Pandemic Meets Overfat Pandemic. Front Public Heal 2020; 8 (20): 3415–22.*
16. *Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. Br J Pharmacol 2017; 174: 3496–513. DOI: 10.1111/bph.13705*
17. *Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. Br J Pharmacol 2017; 174: 3496–513. DOI: 10.1111/bph.13705*
18. *Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA et al. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases: Russian Journal of Cardiology 2019; 24 (4): 92–8.*
19. *Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2020. J Clin Invest 2020; 130 (5): 2620–9. DOI: 10.1172/JCI137244*
20. *Castoldi A, Naffah de Souza C et al. The macrophage switch in obesity development. Front Immunol 2015; 6: 637. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00637*
21. *Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. Obesity and metabolism 2019; 16 (4): 3–17.*
22. *Slonska A, Cymerys J, Banbura MW. Mechanisms of endocytosis utilized by viruses during infection. Postepy Hig Med Dosw 2016; 70.*
23. *Martin S. Caveolae, lipid droplets, and adipose tissue biology: pathophysiological aspects. Horm Mol Biol Clin Investig 2013; 15: 11–8. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0035*
24. *Le Lay S, Blouin CM, Hajduch E, Dugail I. Filling up adipocytes with lipids. Lessons from caveolin-1 deficiency. Biochim Biophys Acta 2009; 1791.*
25. *Ludwig A, Nguyen TH, Leong D et al. Caveolae provide a specialized membrane environment for respiratory syncytial virus assembly. J Cell Sci 2017; 130.*
26. *Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur J Intern Med 2020; 76.*
27. *Kane H, Lynch L. Innate immune control of adipose tissue homeostasis. Trends Immunol 2019; 40.*
28. *Beck MA, Handy J, Levander OA. Host nutritional status: The neglected virulence factor. Trends Microbiol 2004; 12: 417–23.*
29. *Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. Nutrients 2018; 10: 604.*
30. *Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol 2014; 25: 20–6.*
31. *Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med 2018; 378: e34.*
32. *Kapiszewska M, Soltys E, Visioli F et al. The protective ability of the Mediterranean plant extracts against the oxidative DNA damage. The role of the radical oxygen species and the polyphenol content. J Physiol Pharmacol Suppl 2005; 56: 183–97.*
33. *Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C et al. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: Results from the MOLI-SANI study. Br J Clin Pharmacol 2017; 83: 107–13.*
34. *Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. Oxid Med Cell Longev 2017; 2017: 16.*
33. *Cheng S, Tu M, Liu H, Zhao G, Du M. Food-derived antithrombotic peptides: Preparation, identification, and interactions with thrombin. Crit Rev Food Sci Nutr 2019; 59: S81–S95.*
36. *Tierney A, Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Chapter 8-Diet and cardiovascular disease: The Mediterranean diet. In The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases; Eds. I Zabetakis, R Lordan, A Tsoupras; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2019; pp. 267–88.*
37. *Kaluza J, Harris HR, Linden A, Wolk A. Long-term consumption of fruits and vegetables and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective cohort study of women. Int J Epidemiol, 2018; 47: 1897–909.*
38. *Holt EM, Steffen LM, Moran A et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. J Am Diet Assoc 2009; 109: 414–21.*
39. *Cheng Y-C, Sheen J-M, Hu WL, Hung Y.-C. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. Oxid Med Cell Longev 2017; 2017: 16.*
40. *Serino A, Salazar G. Protective role of polyphenols against vascular inflammation, aging and cardiovascular disease. Nutrients 2018; 11: 53.*
41. *Lichota A, Gwozdzinski L, Gwozdzinski K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. Eur J Med Chem 2019; 176: 68–91.*
42. *Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. Lancet 1992; 340: 1124–7.*
43. *Drake JV, Higdon J. An evidence-based approach to phytochemicals and other dietary factors, 2nd edition, 2013.*
44. *Morita M, Kuba K, Ichikawa A et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. Cell 2013; 153: 112–25.*
45. *Russell CD, Schwarze J. The role of pro-resolution lipid mediators in infectious disease. Immunology 2013; 141: 166–73.*
46. *Cheng S, Tu M, Liu H, Zhao G, Du M. Food-derived antithrombotic peptides: Preparation, identification, and interactions with thrombin. Crit Rev Food Sci Nutr 2019; 59: S81–S95.*
47. *Bhat ZF, Kumar S, Bhat HF. Antihypertensive peptides of animal origin: A review. Crit Rev Food Sci Nutr 2017; 57: 566–78.*
48. *te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog 2010; 6: e1001176.*
49. *Schley PD, Field CJ. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. Br J Nutr 2007; 87: S221–S230.*
50. *Arrieta MC, Meddings J, Field CJ. The immunomodulatory effects of dietary fiber and prebiotics in the gastrointestinal tract. In Nondigestible Carbohydrates and Digestive Health; Paeschke TM, Aimutis WR. Eds.; Blackwell Publishing Ltd. and Institute of Food Technologists: Ames, IA, USA, 2011; pp. 37–77.*
51. *Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. Br J Nutr 2010; 104: S1–S63.*
52. *Hannah E Maier, Roger Lopez, Nery Sanchez et al. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. J Infectious Dis 2018; 218 (9): 1378–82. DOI: 10.1093/infdis/jiy370*

53. *Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 11 от 07.05.2021). М., 2021.*
[Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 (versiia 11 ot 07.05.2021). Moscow, 2021 (in Russian).]
54. *Балыкова Л.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии. Результаты клинического применения фавипиравира. Инфекционные болезни. 2020; 18 (3): 30–40. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-30-40*
[Balykova L.A., Govorov A.V., Vasil'ev A.O. et al. Osobennosti koronavirusnoi infektsii COVID-19 i vozmozhnosti rannego nachala etiotropnoi terapii. Rezul'taty klinicheskogo primeneniia favipiravira. Infektsionnye bolezni. 2020; 18 (3): 30–40. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-30-40 (in Russian).]
55. *Междисциплинарные клинические рекомендации. Лечение ожирения и коморбидных заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (1): 5–99. DOI: 10.14341/omet12714*
[Mezhdistsiplinarnye klinicheskie rekomendatsii. Lechenie ozhireniia i komorbidnykh zabolevanii. Ozhirenie i metabolizm. 2021; 18 (1): 5–99. DOI: 10.14341/omet12714 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, доцент каф. Диабетологии и диетологии ИВДПО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач-эндокринолог, диетолог высшей квалификационной категории. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652
Fatima Kh. Dzgoeva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

Радаева Ольга Александровна – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». E-mail: radaevamed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1383-2474
Olga A. Radaeva – D. Sci. (Med.), Prof., National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev. E-mail: radaevamed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1383-2474

Асадулаева Мадина Исадибировна – аспирант каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО «Дагестанский ГМУ», врач-эндокринолог, ГБУ РД «Городская клиническая больница». E-mail: asad_dag@mail.ru
Madina I. Asadulaeva – Graduate Student, Dagestan State Medical University, endocrinologist, City Clinical Hospital, Makhachkala. E-mail: asad_dag@mail.ru

Варданян Елизавета Мушеговна – врач общей практики, клин. ординатор-диетолог, ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-1145-4484
Elizaveta M. Vardanyan – Clinical Resident, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-1145-4484

Рафикова Диана Сергеевна – врач общей практики, клинический ординатор-диетолог, ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-2113-4254
Diana S. Rafikova – Clinical Resident, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0003-2113-4254

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, врач высшей квалификационной категории, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-8520-8702
Ekaterina A. Troshina – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00058

Клинические варианты поражения легких при поли- и дерматомиозите

И.В. Бондаренко, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
ela12@yandex.ru

Аннотация
Идиопатические воспалительные миопатии представляют собой группу редких гетерогенных заболеваний соединительной ткани, характеризующихся воспалением скелетных мышц. Четыре основные формы идиопатических воспалительных миопатий – это дерматомиозит, полимиозит, миозит с включенными тельцами и некротизирующая иммуноопосредованная миопатия. Каждая форма миозита, кроме миозита с включенными тельцами, может быть связана с поражением многих органов, включая легкие, сердце, суставы и кожу. Наиболее часто наблюдается поражение легочной ткани с развитием интерстициальной болезни легких, возникающей на фоне миозита или без него. Тяжесть течения варьирует от легкой до тяжелой, с быстрым развитием дыхательной недостаточности. Интерстициальные болезни легких могут стать причиной смерти у пациентов с миозитом, поэтому необходимо проводить оценку поражения легочной ткани на ранних стадиях развития заболевания.

Ключевые слова: полимиозит, дерматомиозит, интерстициальные болезни легких.
Для цитирования: Бондаренко И.В., Пономарева Л.А., Попова Е.Н. Клинические варианты поражения легких при поли- и дерматомиозите. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 34–39. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00058

Clinical types of lung disease in polymyositis and dermatomyositis

Inna B. Bondarenko, Liubov A. Ponomareva, Elena N. Popova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
ela12@yandex.ru

Abstract
The idiopathic inflammatory myopathies are a group of rare, heterogeneous connective tissue disorders characterized by skeletal muscle inflammation. The four main forms of idiopathic inflammatory myopathies are dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis, and necrotizing immune-mediated myopathy. Each form of myositis, other than inclusion body myositis, can be associated with damage to many organs, including the lungs, heart, joints, and skin. The most often observed damage to the lung tissue with the development of interstitial lung disease, which occurs with or without myositis. The severity of the course varies from mild to severe, with rapid development of respiratory failure. Interstitial lung disease can be fatal in patients with myositis, therefore, it is necessary to assess the damage to the lung tissue in the early stages of the disease.

Key words: dermatomyositis, polymyositis, interstitial lung disease.
For citation: Bondarenko I.B., Ponomareva L.A., Popova E.N. Clinical types of lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical review for general practice. 2021; 4: 34–39. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00058

Полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) относятся к системным заболеваниям, связанным с поражением кожи и скелетных мышц в виде воспалительной, преимущественно лимфоцитарной, инфильтрации [1]. Повреждение мышц приводит к потере нормальной структурно-функциональной организации мышечных волокон, при присоединении к миопатии кожных поражений заболевание приобретает признаки ДМ.

Заболевание нередко не диагностируется вследствие многообразия клинических проявлений и частоты субклинических вариантов течения [2]. Чаще заболевают женщины в среднем и пожилом возрасте. Известны семейные случаи болезни [1].

Патогенез ПМ/ДМ связывают с появлением антисинтетазных антител. Антисинтетазный синдром – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся аутоантителами против одной из многих синтетаз РНК-трансмиссии аминоацила (тРНК) с клиническими признаками, которые могут включать интерстициальное заболевание легких (ИБЛ), неэрозивный артрит, миозит, феномен Рейно, необъяснимую лихорадку и/или «руки механика». У пациентов с ПМ/ДМ были описаны различные миозит-специфические и ассоциированные аутоантитела, которые часто тестируются при оценке идиопатических ИБЛ [3]. Отличительной чертой антисинтетазного синдрома является наличие антисинтетазных антител, специфичных для миозита. Из антител против синтетазы чаще всего идентифицируют анти-Jo-1, анти-гистидил-тРНК-синтетазу. Менее распространенные антисинтетазные антитела включают анти-треонил (анти-PL7), анти-аланил (анти-PL12), анти-изолейцил (анти-OJ) и анти-гилцил (анти-EJ), а также другие, которые нечасто тестируют в клинических условиях, но о них сообщается в литературе [4].

Рис. 1. Больная Р. Диагноз: интерстициальная болезнь легких – полимиозит, КФК – до 845 Ед/л (норма – до 190 Ед/л), антинуклеарный фактор – 640 Ед, функция внешнего дыхания: жизненная емкость легких – 69,2%, объем форсированного выдоха за 1 с – 73%, индекс Тиффно – 85,7%, снижение всех вентиляционных показателей. Мультиспиральная компьютерная томография: уплотнения по типу «матового стекла», изменение интерстиция по типу «сотового легкого».
Fig. 1. Female patient R., Diagnosis: interstitial lung disease - polymyositis, CPK level - up to 845 U/L (normal level is under 190), ANA level - 640 U, pulmonary function test: VC – 69.2%, FEV1 - 73%, FEV1/FVC ratio – 85.7%, decreased ventilation MSCT - ground-glass opacities, interstitial changes (honeycombing).

Поражение легких при антисинтетазном синдроме представлено прежде всего интерстициальным воспалением в виде МСКТ-паттерна «матового стекла» и тракционных бронхоэктазов (рис. 1) [5].

В типичных случаях болезни появляется слабость в мышцах тазового и плечевого пояса. Жалобы, возникающие у больных, прежде всего обусловлены трудностями при подъеме по лестнице, причесывании, одевании, больным трудно выбраться из ванны, присесть и встать с согнутых колен, подняться со стула. У части пациентов возникает слабость передних мышц шеи, дисфункция орофарингеальных мышц, что приводит к аспирации, дисфагии и дистонии [6], возможно нарушение моторики пищевода. Кроме того, иногда наблюдаются нарушения ритма сердца, свидетельствующие о поражении миокарда [7].

При тяжелой форме болезни быстро развивается массивная деструкция мышц, миоглобинопатия, миоглобинурия, тяжелые нарушения функции почек. Гибель возможна в течение нескольких недель [8].

При легких вариантах заболевания клинические проявления выражены настолько слабо, что не воспринимаются как болезнь и расцениваются как последствия недостаточной физической активности. С другой стороны, при амиопатической форме ПМ/ДМ может быть и тяжелое течение за счет висцеральных поражений.

Из лабораторных проявлений следует отметить повышение СОЭ, достигающее у 1/2 больных значений более 60–70 мм/ч. Повышение сывороточной креатининфосфокиназы (КФК) относится к ключевым признакам заболевания и вместе с увеличением СОЭ коррелирует с активностью болезни. Определение других ферментов – альдолазы, лактатдегидрогеназы, трансаминазы – используется для динамического наблюдения за больными. Уровень КФК порою превышает нормальные показатели в 80–100 раз. Низкие показатели КФК встречаются при вялотекущих вариантах болезни, но существует мнение, что отсутствие энзимопатии при выраженных клинических проявлениях сопряжено с неблагоприятным прогнозом [9]. Электромиография позволяет дифференцировать ПМ от слабости, обусловленной поражением периферических мотонейронов, или мышечной дистрофии. Важную информацию позволяет получить биопсия мышц.

Поражения легких при ПМ/ДМ

Одними из первых тяжелую мышечную слабость у больного с небактериальной пневмонией описали E.S. Mills и W.H. Mathews в 1956 г. В клинических исследованиях, проведенных в конце прошлого века с привлечением больших групп больных ПМ/ДМ и использованием рутинных рентгенологических методов, изменения в легких обнаруживались у 10–15% больных [10]. По более поздним данным, функциональные нарушения и КТВР-признаки воспаления и фиброза в интерстиции легких выявлялись более чем у половины больных ПМ/ДМ [11].

Пусковой этиологический фактор ПМ/ДМ остается неизвестным. Определенным аргументом в пользу инфекции служит частое обнаружение антител к токсоплазме при ПМ [12]. ПМ/ДМ-подобные реакции встречаются у больных с вирусным гепатитом. При вирусном гепатите С внепеченочные проявления с миопатией, кожными поражениями, фиброзирующим альвеолитом (ФА) развиваются на почве васкулита, обусловленного криоглобулинами [13].

Вирус гепатита С стимулирует моно- или олигоклональную пролиферацию В-лимфоцитов и различные лимфопролиферативные состояния, обозначаемые как «монотипические лимфопролиферативные нарушения неуточненного значения» (lymphoproliferative disorders of undetermined significance – MLDUS), в рамках которых происходит образование иммунных комплексов, содержащих криоглобулины, ревматоидный фактор и органоспецифические и неспецифические антитела. Проявления, укладывающиеся в картину ПМ/ДМ, диагностируются у больных, инфицированных вирусами группы герпеса, аденовирусами, вирусом иммунодефицита человека [14]. Замечено, что миопатический синдром и легочный фиброз могут наблюдаться после операций трансплантации органов [15]. Иммунокомплексное поражение при ПМ/ДМ нередко затрагивает сосудистое русло [16]. Особенно часто признаки ассоциированного с ПМ/ДМ васкулита обнаруживаются у детей [17].

Появление мышечной слабости в сочетании с системными проявлениями может быть и осложнением

лекарственной терапии иммуносупрессивными препаратами. Эти расстройства, приводящие к тяжелым нарушениям легочных функций с трудно купируемой дыхательной недостаточностью, порою и определяют прогноз болезни [18].

Клиническая картина

При обследовании больных ПМ/ДМ выявляется симптомокомплекс, свидетельствующий о поражении легочного интерстиция. У больных наблюдаются кашель, одышка. Тяжесть дыхательных расстройств часто определяется нарастающей мышечной слабостью, которая может сама по себе приводить к усилению одышки. Вовлечение легких при ПМ/ДМ в большинстве случаев становится ведущим клиническим проявлением болезни. Среди 70 больных ПМ/ДМ, наблюдавшихся в клинике им. Е.М. Тареева, у 55% было зарегистрировано поражение легких при ПМ/ДМ, причем у 48% альвеолит был ведущим и единственным проявлением болезни, опережающим мышечную слабость [19]. У многих больных заболеванию предшествовали вирусные инфекции, две молодые девушки связывали заболевание с мышечной нагрузкой во время танцев. У 48-летнего мужчины, ведущего малоподвижный образ жизни, резкая мышечная слабость, мышечные боли, многократный подъем КФК, лихорадка, множественные инфильтраты в легких появились после интенсивной игры в футбол и посещения сауны. При морфологическом исследовании в легких обнаружены инфильтраты, располагающиеся в интерстиции, гранулемы, содержащие клетки инородных тел, а в мышцах – лимфоцитарная инфильтрация, подобная ПМ. Разрешение внутригрудных изменений и обратное развитие миопатии произошло в результате интенсивного лечения кортикостероидами в режиме высоких доз.

ИБЛ при ИБЛ-ПМ/ДМ клинически имеет некоторые особенности. Многие больные поначалу указывают, что им тяжело дышать из-за физических усилий, связанных с появлением болей в грудной клетке на вдохе («ощущение панциря»), в дальнейшем появляется одышка, связанная с затруднением вдоха при глубоком дыхании, но без мышечной слабости. Кроме миопатии у больных ФА-ПМ/ДМ также наблюдаются изменения на коже («рука механика», пятна Готтрона). Параорбитальные отеки хотя и относят к типичному проявлению ДМ, но при ИБЛ наблюдаются не у всех больных.

Большое значение в респираторных расстройствах имеет дисфункция мышц грудной клетки и диафрагмы. У 80% больных из общей группы ПМ/ДМ, прослеженных в нашей клинике, наблюдалась ригидность грудной клетки, высокое стояние диафрагмы, а у 7 пациентов – симптомы сдавленного легкого (shrinking-lung). Аускультативные изменения характеризовались жестким дыханием, множественными хрипами, часто маскирующими крепитацию. Звуковые феномены в легких при ПМ/ДМ во многом определялись присоединением бронхолегочной инфекции вследствие аспирации.

Цианоз наблюдается чаще при остром течении болезни, когда возникают тяжелые мышечные расстройства. Это объясняется и тем, что фибропластическая форма интерстициальной пневмонии, наблюдаемая например при системной склеродермии, обнаруживается при ПМ/ДМ крайне редко.

Поражения легких при ПМ/ДМ включают организующуюся пневмонию, диффузные альвеолярные геморрагии, неспецифическую интерстициальную пневмонию, аспирационную и гипостатическую пневмонию, легочную гипертонию, лекарственный пневмонит.

Пневмопатия, обнаруживаемая при ПМ/ДМ, имеет свои особенности, связанные с развитием иммунокомплексного повреждения легких, обусловленного появлением анти-Jo-антител [20]. У большинства больных, положительных по анти-Jo-антителам, наблюдаются изменения в легких. Кроме того, ПМ/ДМ с анти-Jo-антителами в отличие от иммунонегативного ПМ/ДМ характеризуется острым началом с лихорадкой, мышечной слабостью, артритами, синдромом Рейно. Для этой формы также характерно поражение кожи в виде «руки механика», тогда как эритема на коже шеи, декольте, параорбитальные отеки встречаются реже (см. таблицу). У всех больных регистрируются выраженное падение диффузионной способности легких и КТ-проявления интерстициальной пневмонии. Редкое при ИБЛ-ПМ/ДМ осложнение в виде респираторного дистресс-синдрома встречается в основном у больных с анти-Jo-антителами. Вместе с тем больные ПМ/ДМ, ассоциированным с анти-Jo-антителами, лучше отвечают на кортикостероидную терапию.

В ряде случаев в иммунологическом спектре антисинтетазные антитела присутствуют вместе с антинуклеарными факторами. Причем колебание уровня антинуклеарного фактора коррелирует с распространенностью рентгенологических и клинических проявлений.

Рентгенологические находки при ПМ/ДМ достаточно скудные. Изменения располагаются в базальных отделах легких и представлены в основном сетчатой деформацией легочного рисунка, множественными мелкими очаговыми затемнениями, возможно появление феномена «матового стекла». «Сотовое легкое» развивается у больных с длительным анамнезом болезни, встречается редко и не связано с иммунологической активностью [11].

В течение 5 лет мы наблюдаем больную ИБЛ-ПМ/ДМ с типичными проявлениями антисинтетазного синдрома в дебюте болезни (см. рис. 1) . Начатое лечение кортикостероидами быстро привело к стойкой ремиссии системных заболеваний соединительной ткани. Однако в настоящее время у больной наблюдаются постепенное прогрессирование фиброзных изменений в легких в виде участков кистозной деформации, умеренное снижение Dl_{CO}. Электромиографические показатели сохраняются в пределах нормы.

Клинико-лабораторные признаки ПМ/ДМ, позитивного и негативного в отношении анти-Jo-антител
Clinical and laboratory signs of PM/DM, positive and negative for anti-Jo antibody

Признак	Частота признака, %		*p*
	анти-Jo-антитела «+» (n=22)	анти-Jo-антитела «-» (n=27)	
ПМ	70	55	<0,05
ДМ	30	45	<0,05
Малосимптомное или хроническое течение	20	78	<0,05
Лихорадка	80	22	<0,05
Наличие сезонных обострений	60	34	<0,05
Артриты	90	30	<0,05
Синдром Рейно	100	25	<0,05
«Рука механика»	80	72	н/д
Эритема, параорбитальные отеки	20	50	<0,05
ИБЛ	100	45	<0,05
Снижение ФЖЕЛ	80	65	н/д
Снижение DI_{CO}	100	33	<0,05
Лимфоцитоз в БАЛ	80	35	<0,05
«Сотовое легкое» на КТ	15	32	<0,05
«Матовое стекло» на КТ	60	30	<0,05
Хороший ответ на терапию	100	50	<0,05

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, КТ – компьютерная томография, н/д – недостоверно.

Подтверждение диагноза становится возможным только в результате сопоставления клинических и инструментальных данных, цитоморфологические изменения в легких при ИБЛ-ПМ/ДМ во многом неспецифичны. Морфологические признаки организующейся интерстициальной пневмонии (ОрИП) выявляются достаточно часто, идиопатическая, или криптогенная, форма острой интерстициальной пневмонии относится к редким состояниям. С другой стороны, ОрИП может развиваться при вирусных и бактериальных инфекциях. S. Prahalad в 2005 г. описал ребенка с ювенильной формой ДМ с длительно неразрешавшейся пневмонической инфильтрацией в легких. При морфологическом исследовании изменения в легких имели признаки ОрИП с элементами фибринозного воспаления.

ОрИП встречается как внепеченочное проявление хронических заболеваний печени [21], обнаруживается также при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (язвенном колите, болезни Крона), миелопролиферативных заболеваниях, опухолях, болезни Шегрена, системных гранулематозах [22]. Много диагностических затруднений возникает при лекарственно-обусловленной ОрИП (вызванной приемом блеомицина, противовирусных препаратов, антибиотиков и т.д.), поскольку в этих случаях заболевание может имитировать опухолевое поражение легких, среднедолевой синдром [23]. Вместе с тем при ПМ/ДМ рентгенологические изменения в легких часто ошибочно трактуются как банальная пневмония, что влечет за собой избыточное назначение антибиотиков. Повышенный риск бактериальных осложнений вследствие аспирации при ПМ/ДМ как аргумент в пользу длительной терапии антибиотиками представляется несомненным, но показания для антибактериальной терапии, в особенности ex juvantbus, должны быть тщательно продуманы.

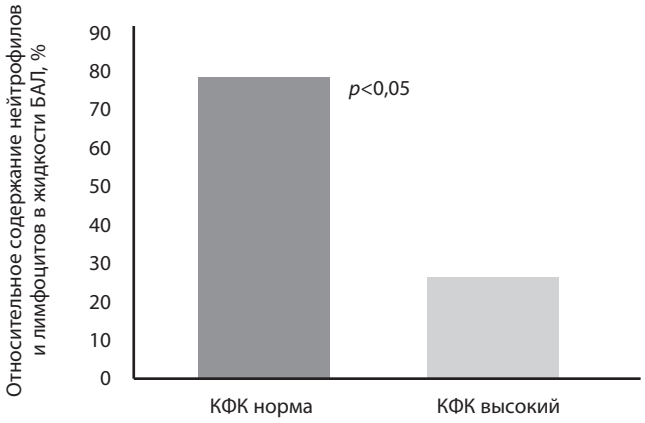
При ПМ/ДМ морфологические изменения типа ОрИП обнаруживаются у 30% больных и сочетаются с васкулитами и признаками выраженного ангиогенеза, склеротическими изменениями в стенках сосудов. Ремоделирование сосудистого русла легких во многом идентично наблюдаемому при других системных заболеваниях соединительной ткани, сопровождающихся легочной гипертензией, структурно-функциональные признаки которой представлены повреждением эндотелия легочных сосудов, усилением экспрессии адгезивных молекул, в культуре легочных фибробластов, полученных от таких больных, отмечается повышенная продукция факторов роста [24].

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ПМ/ДМ даже в отсутствие рентгенологических изменений в легких наблюдается некоторое увеличение уровня лимфоцитов. Для морфологически активного ИБЛ-ПМ/ДМ типичен нейтрофильно-лимфоцитарный состав БАЛ [25]. При типировании лимфоцитов выявляется гетерогенность лимфоцитарной популяции с преобладанием $CD8^+$-фенотипов (I. Yamadori и соавт., 2001).

Прогноз больных ИБЛ-ПМ/ДМ

Присоединение ИБЛ, несомненно, усугубляет прогноз больных с ПМ/ДМ. Продолжительность заболевания составляет в среднем 6 лет [21]. По данным госпиталя Mayo, 5-летняя выживаемость достигает 60% [26]. У больных с высокой активностью иммуновоспалительных реакций в легких, лабораторными признаками миопатии (повышение активности КФК, миоглобинурия)

Рис. 2. Активность альвеолита (относительное содержание нейтрофилов и лимфоцитов в жидкости БАЛ) в зависимости от уровня сывороточного КФК при ПМ/ДМ.
Fig. 2. Alveolitis activity (BAL fluid neutrophil and lymphocyte counts) depending on the serum CPK levels in PM/DM.



ответ на терапию и прогноз более благоприятные. Показано, что в наибольшей степени признаки морфологической активности воспаления в интерстиции легких (альвеолита) представлены у больных с низкой активностью КФК; рис. 2 (И.Б. Бондаренко, 2007).

Среди новых прогностически значимых факторов следует отметить и сывороточный уровень цитокератинов 19, отражающий степень деструктивных изменений в эпителии бронхов.

По прогностической значимости при ИБЛ-ПМ/ДМ с интерстициальными поражениями легких конкурируют инфекционные осложнения [21]. Уточнить риск аспирации можно при помощи эндоскопических методов исследования или путем рентгеноконтрастных исследований пищевода. Следует отметить, что при ПМ/ДМ так же, как и при CREST-синдроме, наблюдаются рентгенологические признаки ахалазии пищевода и регургитация бариевой взвеси.

К терапии ИБЛ-ПМ/ДМ необходим комплексный подход с назначением препаратов, восстанавливающих дренажную функцию бронхов, разжижающих мокроту, а также физиотерапевтических процедур, направленных на восстановление подвижности грудной клетки [27].

Наибольший опыт в лечении ПМ/ДМ касается кортикостероидов. Убедительного подтверждения эффективности цитостатиков нет. Показанием к их назначению является тяжелое прогрессирующее течение болезни. Появление признаков пневмопатии при ПМ/ДМ также служит показанием к назначению цитостатиков. Развернутая картина легочного фиброза с формированием «сотового легкого» при ПМ/ДМ наблюдается редко.

В последние годы убедительный эффект получен от ингибиторов Т-лимфоцитов [28]. Недавно небольшое рандомизированное открытое исследование показало возможное влияние внутривенных инфузий ингибиторов Т-лимфоцитов на мышечную слабость у резистентных к лечению пациентов с ПМ или ДМ [29].

Хотя фактор некроза опухоли (ФНО) α может играть роль в патогенезе ПМ/ДМ, лечение пациентов анти-ФНО-α дало противоречивые результаты. Даже если некоторые авторы сообщили о возможной роли данных препаратов при ДМ [30], то другие исследования не подтвердили это наблюдение, и у некоторых пациентов состояние ухудшилось. Более того, некоторые авторы сообщили, что терапия анти-ФНО-α может вызывать миозит у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом. Таким образом, блокаторы ФНО-α обычно не рекомендуются взрослым пациентам с ПМ, и их следует использовать только тогда, когда другие методы лечения неэффективны [31].

Отдельную проблему составляют формы ПМ/ДМ, развивающиеся при злокачественных опухолях. Как ДМ, так и ПМ связаны с повышенным риском злокачественных новообразований, но ДМ больше связан с любым типом рака, чем полимиозит. Несмотря на противоопухолевую терапию, выживаемость пациентов с онкоассоциированными злокачественными образованиями была очень низкой. Выживаемость в группе первичных ПМ и ДМ через 5 лет была значительно выше (100% и 100%) по сравнению с группой пациентов с онкоассоциированным миозитом, где выживаемость составила 15,4% для ПМ и 27,5% для ДМ. Хотя риск рака у пациентов с ПМ ниже, вероятность длительного выживания меньше. Что касается противомиозитной терапии, иммунодепрессанты у пациентов с онкоассоциированным миозитом применялись реже, чем у пациентов с простым миозитом. Несмотря на широко изученную связь между миозитом и раком, лучшая стратегия диагностики и лечения рака у пациентов с ПМ отсутствует [32]

Тяжесть паранеопластического ПМ/ДМ не всегда определяется активностью опухолевого процесса. Опухоли, даже небольшие, могут становиться причиной яркой картины миопатии и кожных изменений. Высокая частота паранеопластических реакций с вовлечением легких и ПМ/ДМ наблюдается при опухолях молочной железы, желудочно-кишечного тракта (B.B. Forster, 1990; H. Kondo, 2005). K.M. Kee и соавт. (2004 г.) наблюдали HCV-инфицированного больного с поражением кожи, миопатическим синдромом и изменениями в легких, очаговыми образованиями в печени. При обследовании выявлен высокий уровень альфафетопротеина, циркулирующих иммунных комплексов. Частота поражения легких ПМ/ДМ при опухолях молочной железы достигает 30% и во многих случаях предшествует развернутой стадии опухолевого процесса. Паранеопластический вариант поражения легких и ПМ/ДМ устойчиво сочетаются друг с другом, так что у больных в первую очередь следует предпринимать диагностические мероприятия, имеющие целью выявление наиболее часто встречающихся опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *Shappley C, Paik JJ, Saketkoo LA. Myositis-Related Interstitial Lung Diseases: Diagnostic Features, Treatment, and Complications. Curr Treatm Opt Rheumatol 2019; 5 (1): 56–83. DOI: 10.1007/s40674-018-0110-6*
2. *Rosai J. GIST: An Update. Int J Surg Pathol 2003; 11 (3): 177–86. DOI: 10.1177/106689690301100304*
3. *Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F et al. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) – A practical approach for the pulmonologist. Respir Med 2016; 113: 80–92. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.019*
4. *Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. Clin Pulm Med 2016; 23 (5): 218–26. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000171*
5. *Debray M-P, Borie R, Revel M-P et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: Initial and follow-up CT findings. Eur J Radiol 2015; 84: 516–23.*
6. *Noguchi E, Uruha A, Suzuki S et al. Skeletal Muscle involvement in Antisynthetase Syndrome. JAMA Neurol 2017; 74: 992–9. DOI: 10.1001/jamaNeurol.2017.0934*
7. *Alyan O, Ozdemir O, Geyik B, Demirkan D. Polymyositis Complicated with Complete Atrioventricular Block: A Case Report and Review of the Literature. Angiology 2003; 54 (6): 729–31. DOI: 10.1177/000331970305400615*
8. *Kagen LJ. Myoglobinemia and myoglobinuria in patients with myositis. Arthritis Rheum 1971; 14 (4): 457–64. DOI: 10.1002/art.1780140405*
9. *Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatine kinase elevation. A poor prognostic sign. Am J Med 1986; 80 (2): 329–32.*
10. *Schwarz MI, Matthay RA, Sahn SA et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976; 55 (1): 89–104. DOI: 10.1097/00005792-197601000-00005. PMID: 1246203.*
11. *Ikezoe J, Takeuchi N, Kido S et al. Dynamic Range Control Processing of Digital Chest Images: A Clinical Evaluation. Acta Radiologica 1996; 37 (1P1): 107–15. DOI: 10.1177/02841851960371P121*
12. *Paspalaki PK, Mihailidou EP, Bitsori M et al. Polyomyositis and myocarditis associated with acquired toxoplasmosis in an immunocompetent girl. BMC Musculoskelet Disord 2001; 2: 8. DOI: 10.1186/1471-2474-2-8*
13. *Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. Neurology 2016; 86 (3): 211–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002291*
14. *Lloyd TE, Pinal-Fernandez I, Michelle EH et al. Overlapping features of polymyositis and inclusion body myositis in HIV-infected patients. Neurology 2017; 88 (15): 1454–60. DOI:10.1212/WNL.0000000000003821*
15. *Courtney AE, C Doherty C, Herron B et al. Acute polymyositis following renal transplantation. Am J Transplant 2004; 4 (7): 1204–7. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00489.x. PMID: 15196084.*
16. *Mouthon L. Physiopathology of polymyositis and dermatomyositis, mechanism of action of intravenous immunoglobulins. Rev Med Interne 2004; 25 (Spec. 3): 10–2. PMID: 15842099.*
17. *Rider LG, Katz JD, Jones OY. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 2013; 39 (4): 877–904. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.06.001*
18. *Li Y, Gao X, Li Y et al. Predictors and Mortality of Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease in Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy: A Series of 474 Patients. Front Med (Lausanne) 2020; 7: 363. DOI: 10.3389/fmed.2020.00363*
19. *Бондаренко И.Б., Мухин Н.А., Попова Е.Н. и др. Поражение легких при полимиозите и дерматомиозите. Клиническая медицина. 1998; 2: 20–4.*
[Bondarenko I.B., Mukhin N.A., Popova E.N. et al. Porazhenie legkikh pri polimiozite i dermatomiozite. Klinicheskaia meditsina. 1998; 2: 20–4 (in Russian).]
20. *Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. J Neuromuscul Dis 2018; 5 (2): 109–29. DOI:10.3233/JND-180308*
21. *Koksal D, Koksal AS, Gurakar A. Pulmonary Manifestations among Patients with Primary Biliary Cirrhosis. J Clin Transl Hepatol 2016; 4 (3): 258–62. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00024*
22. *Tanida S, Takemura M, Mizoshita T et al. Organizing Pneumonia in a Patient with Quiescent Crohn's Disease. Case Rep Gastrointest Med 2016; 2016: 8129864. DOI: 10.1155/2016/8129864*
23. *Saketkoo LA, Ascherman DP, Cottin V et al. Interstitial Lung Disease in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Curr Rheumatol Rev 2010; 6 (2): 108–19. DOI: 10.2174/157339710791330740*
24. *Tanida S, Takemura M, Mizoshita T et al. Organizing Pneumonia in a Patient with Quiescent Crohn's Disease. Case Rep Gastrointest Med 2016; 2016: 8129864. DOI: 10.1155/2016/8129864*
25. *Radzikowska E, Roży A, Jaguś P et al. Cryptogenic Organizing Pneumonia: IL-1β, IL-6, IL-8, and TGF- β1 Serum Concentrations and Response to Clarithromycin Treatment. Adv Exp Med Biol 2016; 911: 77–85. DOI: 10.1007/5584_2016_223*
26. *Fujisawa T, Hozumi H, Kono M et al. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. PLoS One 2014; 9 (6): e98824. DOI:10.1371/journal.pone.0098824*
27. *Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164 (7): 1182–5. DOI: 10.1164/ajrccm.164.7.2103110*
28. *Lega JC, Reynaud Q, Belot A et al. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. Eur Respir Rev 2015; 24 (136): 216–38. DOI: 10.1183/16000617.00002015*
29. *Barsotti S, Lundberg IE. Current Treatment for Myositis. Curr Treatm Opt Rheumatol 2018; 4 (4): 299–315. DOI: 10.1007/s40674-018-0106-2*
30. *Tjärnlund A, Tang Q, Wick C et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. Ann Rheum Dis 2018; 77: 55–62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211751*
31. *Muscle Study Group TMS A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. Ann Neurol 2011; 70: 427–36. DOI: 10.1002/ana.22477*
32. *András C, Bodoki L, Nagy-Vincze M et al. Retrospective Analysis of Cancer-Associated Myositis Patients over the Past 3 Decades in a Hungarian Myositis Cohort. Pathol Oncol Res 2020; 26: 1749–55. DOI: 10.1007/s12253-019-00756-4*
33. *Интерстициальные болезни легких. Под ред Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2017.*
[Interstitsial'nye bolezni legkikh. Ed. N.A. Mukhin. Moscow: Litterra, 2017 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бондаренко Инна Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Inna B. Bondarenko – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Пономарева Любовь Андреевна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru
Liubov A. Ponomareva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ela12@yandex.ru
Elena N. Popova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ela12@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00059

Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике

Д.И. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В диагностике и последующей курации пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ожирением в реальной клинической практике возрастает роль и значение врача первого контакта (терапевта и врача общей практики). НАЖБП в настоящее время рассматривается в качестве печеночного компонента метаболического синдрома. Представлен диагностический алгоритм НАЖБП на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Наиболее сложный вопрос на 2–4-м уровнях диагностического алгоритма – проведение дифференциальной диагностики между НАЖБП и алкогольной болезнью печени. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) пациентов с НАЖБП или неалкогольным стеатогепатитом, как правило, имеющих сопутствующие метаболические заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение, и вынужденных принимать большое количество потенциально гепатотоксичных препаратов, целесообразно относить к группе повышенного риска заражения SARS-CoV-2 и тяжелого течения этой инфекции. Это позволяет рассматривать НАЖБП столь же опасной в плане тяжелого течения COVID-19, как и вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит и фиброз/цирроз печени. Известно, что НАЖБП является независимым предиктором не только высоких сердечно-сосудистых рисков, но и гепатоцеллюлярной карциномы и злокачественных новообразований различной локализации, а также целого ряда других коморбидных состояний. В заключение обзора приводится клиническое наблюдение, иллюстрирующее сложность ранней диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы у пациента с НАЖБП и другими метаболическими факторами риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, алкогольная болезнь печени, диагностика.

Для цитирования: Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 40–50. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00059

Non-alcoholic fatty liver disease: current aspects of diagnosis in real clinical practice

Dmitry I. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

In the diagnosis and subsequent supervision of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity in real clinical practice, the role and importance of the doctor of first contact (therapist and general practitioner) increases. Non-alcoholic fatty liver disease is currently considered as the hepatic component of metabolic syndrome. A diagnostic algorithm for NAFLD at the stage of primary health care is presented. The most difficult question at 2–4 levels of the diagnostic algorithm is the differential diagnosis between NAFLD and alcoholic liver disease. During a pandemic of a novel coronavirus infection (COVID-19), patients with NAFLD or NASH, as a rule, have concomitant metabolic diseases such as diabetes mellitus, arterial hypertension and obesity, and also have to take a large number of potentially hepatotoxic drugs, it is advisable to classify them as elevated risk of infection with SARS-CoV-2, and the severe course of this infection. This allows us to consider NAFLD as dangerous in terms of the severe course of COVID-19, as viral hepatitis, autoimmune hepatitis and liver fibrosis / cirrhosis. It is known that NAFLD is an independent predictor of not only high cardiovascular risks, but also hepatocellular carcinoma and malignant neoplasms of various localization, as well as a number of other comorbid conditions. The review concludes with a clinical observation illustrating the difficulty of early diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with NAFLD and other metabolic risk factors.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, alcoholic liver disease, diagnostics.

For citation: Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: current aspects of diagnosis in real clinical practice. Clinical review for general practice. 2021; 4: 40–50. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00059

На сегодняшний день основой системы оказания медицинской помощи является первичная медико-санитарная помощь (ПМСП). Взрослому населению ПМСП оказывается врачами первого контакта – терапевтами, участковыми терапевтами и врачами общей практики (семейными врачами). Переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики) предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Важным направлением работы в общетерапевтической практике остается профилактика заболеваний.

Ожирение и метаболический синдром

Последние десятилетия ознаменовались существенным ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с изменением характера питания и об-

раза жизни населения. На официальном сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указано, что в 2014 г. в мире более 1,9 млрд взрослых имеют избыточную массу тела, а более 600 млн страдают ожирением [1]. Схожие данные представлены в международном системном метаанализе (1769 отчетов, опросов, исследований) распространенности избыточной массы тела и ожирения за 33 года (период 1980–2013 гг.), наглядно демонстрирующие увеличение в мире доли взрослых и детей с индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более. К настоящему времени свыше 1/3 взрослых в мире имеют избыточную массу тела – 36,9% мужчин и 38% женщин, а каждый 10-й страдает ожирением (ИМТ – 30 кг/м² и более) [2].

Широкая распространенность ожирения способствовала появлению в медицинской литературе термина «globesity», подчеркивающего глобальность и значимость данного явления [2]. В нашей стране распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [2].

Параллельно с увеличением числа лиц с ожирением и избыточной массой тела наблюдается существенный рост сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний, а среди заболеваний органов пищеварения – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В соответствии с данными ВОЗ [1], избыточная масса тела и ожирение предопределяют развитие до 44% всех случаев СД 2-го типа (СД 2), до 23% случаев ишемической болезни сердца. В большинстве европейских стран, по данным EASO (European Association for the Study of Obesity), следствием ожирения среди взрослого населения являются 80% случаев СД 2, 35% – ишемической болезни сердца, 55% – артериальной гипертензии [3].

Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 2004 г.)
Table 1. Obesity classification by BMI (WHO, 2004)

Наличие и выраженность ожирения	ИМТ, кг/м²
Дефицит массы тела	<18,5
Нормальная масса тела	18,5–24,9
Увеличение массы тела	25–29,9
Ожирение 1-й степени	30–34,9
Ожирение 2-й степени	35–39,9
Ожирение 3-й степени – «болезненное (морбидное)» ожирение	≥40

Ожирение стало чрезвычайно дорогостоящей проблемой здравоохранения и с точки зрения экономики, и с точки зрения индивидуального и общественного здоровья, долголетия и психологического благополучия [1, 4, 5]. На сегодняшний день ожирение не считается только эстетической проблемой, вызванной перееданием и отсутствием самоконтроля. Национальные/международные медицинские/научные общества рекомендуют рассматривать ожирение как хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани, в результате многочисленных экологических и генетических факторов – «adiposity-based chronic disease (ABCD)» [6]. Так, в соответствии с определением ASMBS (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery), ожирение – хроническое рецидивирующее многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию жировой ткани на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [7].

По характеру распределения жира выделяют 2 основных типа ожирения: абдоминальное и глютеофеморальное. При абдоминальном типе основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (андроидный или мужской тип ожирения). При глютеофеморальном типе отмечается преимущественное отложение жира на бедрах и ягодицах (гиноидный или женский тип ожирения). При смешанном типе отмечается равномерное распределение жировых отложений во всем организме человека.

В 1950 г. ожирение было включено ВОЗ в Международную классификацию болезней, а в качестве основного критерия диагностики стал рассматриваться ИМТ (табл. 1). В настоящее время количественная оценка ожирения на основе ИМТ по-прежнему широко используется, поскольку является простым, легко воспроизводимым, надежным скрининговым критерием для оценки нормальной, избыточной массы тела и ожирения.

В то же время исследования последнего десятилетия демонстрируют, что ИМТ не является достаточным критерием для прогнозирования развития и течения всех заболеваний/состояний, ассоциированных с ожирением и избытком массы тела. Так, в ряде проспективных исследований по оценке влияния избыточного

Таблица 2. Классификация ожирения AACE/ACE (2014 г.) [8]
Table 2. AACE/ACE obesity classification (2014) [8]

Стадия ожирения	ИМТ, кг/м²	Ассоциированная с ожирением патология
Избыточная масса тела	≥25	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	≥30	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение I стадии	≥25	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, легкой или средней степени выраженности
Ожирение II стадии	≥25	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, тяжелой степени

ИМТ и ожирения на показатели смертности получены неоднозначные результаты, в частности, свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов с избыточным ИМТ и небольшим ожирением по сравнению с нормальным и сниженным ИМТ.

В настоящее время активно обсуждается вопрос поиска дополнительных критериев оценки имеющегося у пациента ожирения. Так, алгоритм диагностики ожирения [8], предложенный в рекомендациях AACE/ACE (American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology) 2014 г., включает в себя два компонента: а) оценку ИМТ с коррекцией на этнические особенности для выявления лиц с повышенным количеством жировой ткани и б) оценку значения ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением состояний, заболеваний или осложнений (табл. 2).

К ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям относятся: метаболический синдром (МС), нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2, дислипидемия, артериальная гипертензия, НАЖБП, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ночное апноэ, бронхиальная астма, остеоартроз, затруднение/неспособность активно двигаться, синдром поликистозных яичников, стрессовое и ургентное недержание мочи, психологические расстройства/стигматизация [8].

Данная классификация формирует переход от оценки ожирения на основе ИМТ (ИМТ-ориентированный подход) к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний («подход, ориентированный на осложнения») [9, 10].

Одним из наиболее часто ассоциированных с ожирением патологических состояний является МС, характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии. Базисным критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) [11]. Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, и почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать НАЖБП в качестве печеночного компонента МС [12–14].

Неалкогольная жировая болезнь печени

В настоящее время понятие НАЖБП четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий:

- жировую дистрофию (стеатоз печени),
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

Первичная НАЖБП, как правило, ассоциирована с ожирением и с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Так, НАЖБП существенно чаще выявляется у пациентов с ожирением и с нарушениями жирового и углеводного обмена: у 90% пациентов с ожирением [15] и дислипидемией [16, 17], у 3 из 5 пациентов с СД 2 [18, 19]. НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [20, 21], СД 2, хронической болезни почек и колоректального рака [14, 22].

Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне синдромов избыточного бактериального роста, мальабсорбции и мальдигестии, ряда метаболических расстройств, приема некоторых медикаментов, биологически активных добавок и медицинских изделий [23, 24].

Одним из важных патогенетических механизмов развития и прогрессирования НАЖБП и ассоциированных состояний является «кишечно-печеночная ось», представляющая собой функционально тесную двустороннюю связь между кишечной микробиотой и печенью. Повышенная кишечная проницаемость, бактериальная транслокация и изменения состава микробиоты кишечника являются важными патогенетическими элементами развития стеатоза и стеатогепатита, инициации фиброзных изменений, формирования цирроза печени и его осложнений [25, 26].

Эпидемиологические исследования последних десятилетий показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний в США и странах Западной Европы. В общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран распространенность НАЖБП варьирует в различных эпидемиологических исследованиях в пределах 20–35% (в среднем 25%), а в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных людей, достигает 45% [27]. Распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом [20].

В США с 1988 по 2008 г. в рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys была изучена распространенность хронических болезней печени (ХБП) [28]. За период наблюдения распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди ХБП увеличилась с 46,8% до 75,1%. При этом параллельно росту распространенности НАЖБП отмечен рост распространенности ожирения, инсулинорезистентности, СД 2 и артериальной гипертензии. В систематическом обзоре и метаанализе популяционных когортных исследований в базах данных (MEDLINE, EMBASE, Кокрановская библиотека и ClinicalTrials.gov) отмечено, что СД 2 ассоциируется с более чем 2-кратным увеличением риска развития патологии печени [29].

НАСГ имеет место у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всех взрослых). Чаще НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет в 60–75% случаев [30]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз

печени. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяет предполагать, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ.

В России, по данным большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции DIREG_L_01903 (2007 г.), включившего в себя более 30 тыс. амбулаторных пациентов врачей первого контакта, НАЖБП была зарегистрирована у 27% пациентов. Из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3%, а НАСГ и цирроз соответственно в 16,8 и 2,9% случаев. При этом о наличии данного заболевания знал лишь 1% из обследованных лиц [12, 31].

В конце 2015 г. экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Национального интернет общества специалистов по внутренним болезням подведены итоги всероссийского эпидемиологического исследования распространенности неалкогольной жировой болезни печени DIREG2, проводившегося в 16 городах России в 2013–2014 гг. Участниками исследования DIREG2 стали более 50 тыс. амбулаторных пациентов. По результатам этого исследования НАЖБП выявлена у 37,3% участников. При этом отмеченный рост заболеваемости приходится в первую очередь на молодые возрастные группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. К основным факторам риска развития НАЖБП отнесены: ИМТ больше 27 кг/м², ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Факторы риска выявлены у 92% пациентов с НАЖБП [32].

Клиника НАЖБП. Главной клинической особенностью течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) является малосимптомность. Симптомы НАЖБП неспецифичны и свидетельствуют лишь о самом факте поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести [33–35].

Астения (общая слабость, повышенная утомляемость и пр.) является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать по данным литературы 75% случаев. Другие, характерные для хронических заболеваний печени, симптомы у большинства пациентов чаще всего отсутствуют.

Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют избыточную массу тела, на 10–40% превышающую идеальную (ИМТ>30 кг/м²). При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена.

Частой составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) – до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи [36–38].

Лабораторно-инструментальная диагностика НАЖБП. При лабораторных исследованиях возможно выявление синдромов цитолиза и холестаза [39, 40]. Синдром цитолиза при НАЖБП проявляется повышением активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2–3 раза и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АСТ/АЛТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АСТ/АЛТ, превышающее «3», обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше «1» – у 40% пациентов.

Синдром холестаза: гипербилирубинемия, в пределах 25–35 ммоль/л, имеет место в 12–17% случаев, чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы умеренно повышена у 40–60% пациентов. У 30–60% больных НАСГ возможно повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), обычно не более чем до 2 норм.

Мезенхимально-воспалительный синдром или синдром «воспаления» не является характерным для НАСГ, однако возможно выявление гипергаммаглобулинемии у 13–30% больных, антител к ядерному антигену в титре 1:40 – 1:320 – у 40% больных, при этом антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют.

Синдром гепатодепрессии также не характерен для НАСГ. Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипоальбуминемия при НАСГ отмечается у больных с диабетической нефропатией [41].

У пациентов часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Инструментальные методы обследования (ультразвуковое исследование – УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Радионуклидное сканирование с коллоидом серы, меченным ^{99m}Tc, позволяет визуализировать очаговый стеатоз как дефекты накопления изотопа. С помощью методов визуализации не представляется возможным провести различия между стеатозом печени и НАСГ. Фиброгастродуоденоскопия позволяет диагностировать варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени [23, 42].

Подтверждена высокая информативность и точность диагностики при применении магнитно-резонансной

эластографии, широко метод не применяется вследствие малодоступности [43, 44]. Наиболее чувствительным, специфичным, точным, малоинвазивным и доступным методом диагностики хронических диффузных заболеваний печени признано сочетанное использование транзиентной эластометрии и эластографии сдвиговой волной [45]. При сравнительной оценке эластометрических показателей жесткости печени при алкогольном и жировом поражении печени отмечены достоверно более выраженные патологические изменения органной паренхимы при НАЖБП, чем при алкогольной болезни печени (АБП) в условиях абстиненции (от одного месяца) [46].

В реальной клинической практике НАЖБП чаще всего выявляется случайно, когда при УЗИ органов брюшной полости пациента выявляют признаки жировой дистрофии печени. К УЗ-признакам диффузного жирового поражения печени относятся:

- диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень);
- усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками;
- нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка;
- дистальное затухание (ослабление) сигнала.

В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизмененной паренхиме печени [47, 48].

Морфологическое исследование печени служит основой диагностики НАЖБП, однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки) по гистологической картине невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ. В соответствии с рекомендациями Болонской конференции (2009 г.) биопсию печени пациентам с НАЖБП рекомендуется проводить в следующих случаях: наличие мотивации пациента; наличие СД 2; абдоминального (андроидного) ожирения; тромбоцитопении 140×10^9/л и менее; инсулинорезистентности; любых косвенных признаках цирроза [49]. В тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме, биопсия печени не показана.

Лабораторные тесты крови – ФиброТест и ФиброМетр V могут быть использованы для неинвазивной оценки стадий фиброза печени. ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: ГГТП, альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1 и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза посредством дискриминантной функции. С помощью данного теста можно дифференцировать фиброз (Fl-F3) от цирроза печени (F4).

ФиброМетр V (компонент диагностической панели ФиброМетр) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: ГГТП, альфа-2-макроглобулин, протромбиновый индекс (%), мочевина, тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр V позволяет дифференцировать умеренный фиброз (Fl-F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

Для выявления групп риска стеатоза печени рекомендуется рассчитать индекс стеатоза (St-index), как неинвазивный скрининговый метод оценки риска стеатоза печени, разработанный российскими учеными на основе данных исследования DIREG2. Для расчета величины индекса необходимы следующие данные о пациенте: возраст (количество полных лет), СД 2 – есть (1)/нет (0), соотношение талии (Т, см) к росту (Р, см) (Т/Р=…). Расчетная формула: Y (индекс стеатоза или St-index)=-3,5856+0,0141×возраст+0,4711×СД2+ 4×4373×Т/Р. Значения: Y>0,405, риск стеатоза высокий (специфичность индекса составляет 91,4%) [25, 50].

При подозрении на НАЖБП рекомендуется оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности. Наиболее часто применяемым методом оценки инсулинорезистентности является расчет индекса HOMA-IR (HOmeostasis Model Assesment) по формуле: HOMA-IR= I0×G0/22,5, где I0 – уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл), G0 – уровень глюкозы натощак (ммоль/л). Значение HOMA-IR: у здоровых лиц – менее 2,5; при нарушении толерантности к глюкозе, СД 2 – более 4. Значимую диагностическую ценность при НАЖБП имеет увеличение индекса HOMA-IR более 5.

Для выявления групп высокого риска прогрессирования НАСГ с фиброзом используется ряд формул, основанных на простейших и доступных для определения в рутинной практике показателей (ИМТ, пол, наличие толерантности к глюкозе или СД, скрининговые сывороточные показатели). Наибольшую популярность в мире получили шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score), индекс FIB-4 (Fibrosis-4), шкала HAIR (англ. Hypertension, ALT and Insulin Resistance), индекс стеатоза печени FLI (англ. Fatty Liver Index), шкала BARD (англ. BMI, AST/ALT Ratio, and Diabetes Score), шкала BAAT (British Association of Art Therapists), индекс APRI (AST to Platelet Ratio Index), шкала CDS (англ. Cirrhosis Discriminant Score), шкала ELF (англ. European Liver Fibrosis Test) [25].

Диагностический алгоритм НАЖБП. В условиях реальной клинической практики диагностический алгоритм НАЖБП на этапе оказания ПМСП [23] можно разделить на 4 последовательных диагностических уровня (рис. 1–4).

Часто именно пациент ставит перед врачом-терапевтом или врачом общей практики вопрос о диагностике НАЖБП, после проведенного УЗИ органов брюшной полости и соответствующего описания: диффузное увеличение «яркости» (эхогенности) паренхимы печени, сглаженность (нечеткость) сосудистого рисунка и возможного умеренного увеличения размеров печени по данным УЗИ (рис. 1).

В ходе диагностического процесса на этапе оказания ПМСП важно не ограничиваться констатацией факта наличия у пациента признаков стеатоза печени и

Рис. 1. Диагностический алгоритм НАЖБП на этапе оказания ПМСП. 1-й уровень.
Fig.1. Algorithm for diagnosis of NAFLD, level 1.

Рис. 2. Диагностический алгоритм НАЖБП на этапе оказания ПМСП. 2-й уровень.
Fig. 2. Algorithm for diagnosis of NAFLD, level 2.

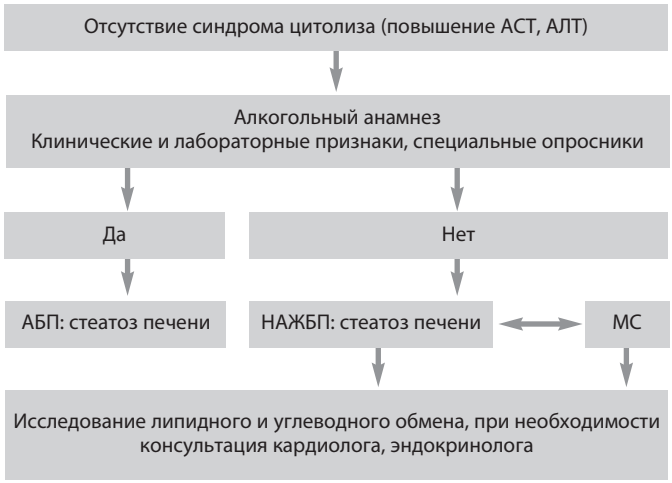


Рис. 3. Диагностический алгоритм НАЖБП на этапе оказания ПМСП. 3-й уровень.
Fig. 3. Algorithm for diagnosis of NAFLD, level 3.

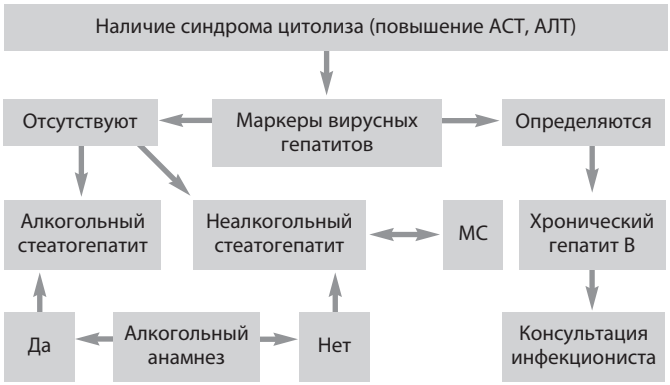
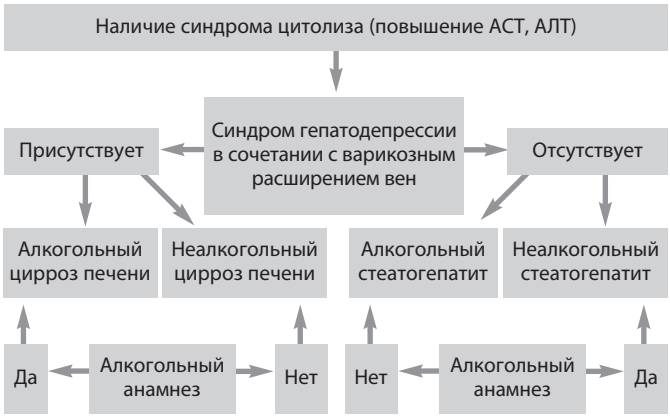


Рис. 4. Диагностический алгоритм НАЖБП на этапе оказания ПМСП. 4-й уровень.
Fig. 4. Algorithm for diagnosis of NAFLD, level 4.



умеренной гепатомегалии, а продолжить обследование с целью исключения активности воспалительного процесса путем определения концентрации сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), поскольку у каждого десятого пациента с УЗ-признаками стеатоза имеется синдром цитолиза (рис. 2).

При наличии синдрома цитолиза необходимо исключить наличие вирусного гепатита. В случае обнаружения острого или хронического вирусного поражения печени, дальнейшее ведение больного осуществляется в соответствии с рекомендациями врача инфекциониста (рис. 3).

При отсутствии маркеров вирусов гепатита в сыворотке крови синдром цитолиза позволяет предполагать возможное наличие у больного стеатогепатита, этиологическими факторами развития которого, кроме НАЖБП, может быть злоупотребление пациентом алкоголем и его суррогатами.

Наличие у больного НАЖБП синдрома гепатодепрессии в сочетании с варикозным расширением вен пищевода предполагает активное выявление врачом цирротической трансформации печени. Ведение больного с НАЖБП на стадии цирроза проводится врачом общей практики в соответствии с рекомендациями гастроэнтеролога или гепатолога (рис. 4).

Наиболее сложный вопрос на 2–4-м уровнях диагностического алгоритма – проведение дифференциальной диагностики между НАЖБП и АБП.

НАЖБП и АБП являются наиболее частыми хроническими заболеваниями печени, а их запущенные формы – НАСГ и алкогольный стеатогепатит – наиболее частые состояния, приводящие к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме во всем мире [51]. В патогенезе НАЖБП и АБП прослеживается патогенетическая общность: активация перекисного окисления липидов, окислительный стресс, поражение фосфолипидов мембран митохондрий, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена. Данный факт объясняет сложности в процессе дифференциальной диагностики, поскольку данные основных объективных, лабораторных и инструментальных методов дают сходные результаты, не позволяя часто достоверно высказаться об этиологии процесса [52, 53]. Диагноз «НАЖБП» на текущий момент представляется диагнозом исключения [46].

Даже если пациент не употребляет гепатоксические дозы алкоголя (субъективная информация, исходящая от пациента), то необходимо учитывать, что содержание энергии в 1 грамме алкоголя составляет 29 кДж или

7,1 ккал, и употребление алкоголя может способствовать увеличению массы тела [54]. Эпидемиологические исследования предполагают наличие причинной связи между хроническим потреблением алкоголя, даже в умеренных и не гепатотоксических дозах, и прогрессирующим заболеванием печени у лиц с ожирением [55].

Данные экспериментальных исследований указывают на комбинированное патологическое воздействие алкоголя и ожирения на накопление и повреждение гепатоцеллюлярных липидов, а также на воспаление, фиброз и канцерогенез печени [51, 55]. Примечательно, что эти комбинированные патологические эффекты не только являются аддитивными, но даже синергичными. Представляется важным, что алкоголь даже в умеренных дозах, не относящихся к гепатотоксичным, проявляет синергетические патологические эффекты с ожирением, что предполагает значительные различия в пороговой дозе гепатотоксического воздействия алкоголя у худых и страдающих ожирением субъектов, а также имеет важное значение для рекомендаций по «безопасному» потреблению алкоголя [51].

В реальной клинической практике активное выявление лиц, злоупотребляющих спиртными напитками, с поражением печени на фоне хронической алкогольной интоксикации осуществляется по клиническим (одутловатость лица, расширение капиллярной сети на коже лица, увеличение околоушных слюнных желез, гинекомастия, тремор пальцев рук, контрактура Дюпюитрена, «мраморность» кожных покровов, повышенная потливость, раздражительность) и лабораторным критериям. К традиционным, доступным в реальной клинической практике, относятся: соотношение АСТ/АЛТ более 1, увеличение ГГТП и иммуноглобулина А в сыворотке крови. К дополнительным, проведение которых не всегда возможно в реальной клинической практике, относятся – определение в сыворотке крови содержания трансферрина (углероддефицитного) – CDT, гомологов фосфатазы и тензина (PTEN), уровня фосфатидилэтанола и оценка электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов.

Используются и специально разработанные опросники (MAST, CAGE, AUDIT, «Здоровье и образ жизни» и др.), однако они предполагают объективные, «честные» ответы на вопросы.

Лечение. Из представленных выше эпидемиологических данных вытекает важный практический вывод: каждый 3–4-й пациент, посещающий врача-терапевта и врача общей практики в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени [12, 32].

Патогенетически обоснованными в лечении НАЖБП, связанной с ожирением, являются мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки.

Общепринятой схемы медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет. Однако это не исключает возможность использования лекарственных препаратов в дополнение к рекомендациям по диете и режиму. Лечебные мероприятия при НАЖБП целесообразно проводить как можно ранее, на стадии стеатоза. Большинству пациентов с НАЖБП, связанной с ожирением, показана терапия, сочетающая в себе стабилизацию мембран гепатоцитов, антиоксидантную защиту, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность, а также направленная на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей [56, 57]. С этой целью в российских и международных обзорах, исследованиях и рекомендациях обосновывается применение в комплексной терапии НАЖБП различных гепатопротекторов.

НАЖБП и новая коронавирусная инфекция COVID-19. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. В национальном консенсусе «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [58] отмечается, что пациенты с НАЖБП или НАСГ, как правило, имеют сопутствующие метаболические заболевания, такие как СД, артериальная гипертензия и ожирение, а также вынуждены принимать большое количество потенциально гепатотоксичных препаратов, что относит их к группе повышенного риска заражения SARS-CoV-2, а также – тяжелого течения этой инфекции. Это позволяет рассматривать НАЖБП столь же опасной в плане тяжелого течения COVID-19, как вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит и фиброз/цирроз печени.

У пациентов без СД с COVID-19 наличие НАЖБП ассоциируется с 4-кратным повышением риска развития тяжелого течения COVID-19 [59–62]. При этом вероятность осложнений инфекции COVID-19 повышается с увеличением числа метаболических факторов риска [63–65]. Важным моментом является сохранение ассоциации с тяжестью течения COVID-19 и после проведенной коррекции с учетом возраста, пола и сопутствующих патологических состояний [61, 63]. В этой связи, пациенты с НАЖБП в период пандемии COVID-19 нуждаются в особом внимании врачей и контроле над течением заболевания, прежде всего снижении уровня повреждения печени (степени выраженности стеатоза и фиброза) и нормализации печеночных трансаминаз [58, 62, 66].

Клиническое наблюдение

Известно, что НАЖБП является независимым предиктором не только высоких сердечно-сосудистых рисков, но и гепатоцеллюлярной карциномы и злокачественных новообразований различной локализации, а также целого ряда других коморбидных состояний [25].

Приведем наше клиническое наблюдение [67] с рядом уточнений. Пациент С., 55 лет на момент обращения, в течение последних трех лет отмечал общую слабость. В конце августа появился выраженный болевой синдром в поясничной области позвоночника, усиливающийся при движении и подъеме тяжестей.

Anamnesis vitae: курение в течение 40 лет по 1–2 пачки в день, в течение нескольких лет отмечались повышенные цифры артериального давления с максимальным повышением до 190/100 мм рт. ст., антигипертензивные препараты не принимал, в течение последних 5 лет периодически беспокоили неприятные ощущения в области правого подреберья, при УЗИ органов брюшной полости, проведенном 2 года назад, отмечено умеренное увеличение размеров печени, диффузное увеличение «яркости» (эхогенности) паренхимы печени, сглаженность (нечеткость) сосудистого рисунка. Масса тела – 112 кг, рост – 176 см (ИМТ – 36 кг/м^2). Работает охранником (суточные дежурства 1 раз в 4 дня), проживает один. После работы обязательно от «стресса» выпивает 1–2 бутылки пива по 0,5 л. В остальном медицинский и хирургический анамнез без особенностей. Диагностирована люмбалгия, назначено лечение нестероидным противовоспалительным препаратом – болевой синдром уменьшился. В первых числах сентября выполнена крупнокадровая флюорография органов грудной клетки и общий анализ крови, не выявившие отклонений.

В конце сентября болевой синдром стал беспокоить в покое, в ночное время суток и распространялся на нижние конечности, параллельно стала нарастать общая слабость и появились затруднения при выполнении движений (ходьба, вставание). После исключения острой неврологической и хирургической патологии был сформулирован клинический диагноз: «Атеросклеротическая болезнь с преимущественным поражением сосудов нижних конечностей, ишемия 3А стадии. Артериальная гипертензия II стадии, риск III. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, функциональный класс 1. Ожирение II стадии. НАЖБП» и 18 октября пациент был направлен в хирургическое отделение многопрофильного стационара. Объективное исследование при поступлении не выявило значимых отклонений от нормы. В стационаре неоднократно проводился общий анализ крови, который впервые выявил лейкоцитоз до 18×10^9 г/л и ускорение СОЭ до 48 мм/ч, биохимическое исследование крови: АЛТ – 56 U/l, АСТ – 45 U/l. общий анализ мочи, электрокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости – без патологии. Глюкоза крови натощак при многократном определении в диапазоне 10,7–7,25 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,0%. При дуплексном сканировании магистральных артерий нижних конечностей выявлены: атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей с преобладанием гемодинамически значимыми препятствиями кровотоку по артериям левой нижней конечности, окклюзия левой поверхностной бедренной артерии при входе в Гунтеров канал. Пациенту проводилось лечение антигипертензивными препаратами, статинами, дезагрегантами (клопидогрель, ацетилсалициловая кислота), витаминами группы В, сосудистыми препаратами (реополиглюкин, пентоксифиллин), непрямыми антикоагулянтами. На фоне терапии была отмечена положительная динамика болевого и астенического синдрома, но были зарегистрированы несколько эпизодов повышения температуры тела до 38,0° С, кашель с небольшим количеством мокроты, одышка. Эти симптомы были интерпретированы как проявление хронического бронхита, связанного с длительным стажем табакокурения.

Спустя неделю после выписки из многопрофильного стационара вновь отмечено прогрессирование болевого и астенического синдромов. В ноябре пациент консультирован сосудистым хирургом и направлен для диагностики и планового лечения в отделение сосудистой хирургии областной клинической больницы, в которое поступил 10 декабря.

При объективном осмотре 10 декабря: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Питание избыточное: масса тела – 100 кг (при этом, впервые было обращено внимание, что за последние 3 года без приложения каких-либо усилий похудел со 125 кг до 100 кг), рост – 176 см, ИМТ – 32 кг/м^2. Периферические и региональные лимфатические узлы, щитовидная железа и суставы не изменены. Кожный покров бледно-розового цвета. Грудная клетка правильной формы, при перкуссии определялся легочный звук, в нижних отделах легких – притупление перкуторного звука, дыхание жесткое, выслушивались влажные хрипы в средних и нижних отделах легких. Частота дыхательных движений – 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона на аорте. Артериальное давление – 160/100 мм рт. ст., пульс – 80 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, увеличен за счет подкожно-жирового слоя. При пальпации мягкий, безболезненный, симптом Щеткина–Блюмберга не определялся. Печень у края реберной дуги. Почки не пальпировались. Симптом поколачивания отрицательный. Пастозность нижних конечностей.

Status localis: кожный покров нижних конечностей с обеих сторон бледной окраски, пульсация на левой бедренной артерии – ослаблена на всем протяжении, на правой конечности сохранена и определялась на *a. dorsalis pedis*.

Врач приемного отделения обратил внимание на наличие выраженного астенического синдрома и влажных хрипов в легких, снижение массы тела пациента за последние 3 года. Изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ), также не укладывались в диагноз атеросклеротического поражения бедренных артерий. Были назначены: фиброгастродуоденоскопия, выявившая *ulcus tumor* (?) в желудке, эрозивный гастрит, бульбит; УЗИ брюшной полости: признаки гепатомегалии, диффузные изменения в печени, множественные очаговые образования печени (трактовавшиеся как метастатическое поражение). Рентгенографическое исследование органов грудной клетки – диффузная с обеих сторон мелкоочаговая (лимфогенная) диссеминация больше справа и очаговые тени до 20 мм в диаметре, локальное затемнение паракостальных отделов правого легкого на уровне четвертого межреберья толщиной до 18 мм, протяженность 30 мм. Заключение: метастатическое поражение легких.

Через 3 дня пациент выписан из стационара с диагнозом: «Атеросклеротическая болезнь с преимущественным поражением бедренных артерий. Окклюзия левой бедренной артерии, стадия II Б. Язва – рак желудка?». Ввиду подозрения на онкологическое заболевание в проведении ангиографического исследования было отказано. 16 декабря амбулаторно консультирован онкологом и на основании данных обследования выставлен диагноз: Рак желудка.

19 декабря пациент умирает. При патологоанатомическом осмотре: кожа – желтушного цвета, в легочной ткани – множественные округлой формы узлы в диаметре от 0,5×1 см, 1,5×2 см, белесовато-серого цвета (метастазы), на разрезе выделялось мутное гнойное содержимое. Внутренняя оболочка аорты, бедренных, подвздошных артерий умеренно покрыты атероматозными бляшками. В желудке пусто, слизистая оболочка белесоватая, складчатая, определяется дефект слизистой 1×1 см. Печень была бугристая, с множественными участками разрастания опухолевой ткани в виде узлов (до 2,5 см) с нечеткими границами, размером 30×19×14×8 см, плотной консистенции, белесоватого цвета. Гистологическое исследование – злокачественное новообразование желчных протоков печени, внутрипеченочная холангиокарцинома (М 8160/3). Очаговая серозно-гнойная пневмония, метастазы в легких. Патологоанатомический диагноз: «Злокачественное образование желчных протоков печени (гистологический диагноз – внутрипеченочная холангиокарцинома (М 8160/3) с метастазами в легкие. Серозная двухсторонняя параканкрозная пневмония. Дистрофические изменения внутренних органов».

Данный клинический пример иллюстрирует сложность ранней диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы у пациента с НАЖБП и другими метаболическими факторами риска. Клинические проявления опухоли данной локализации неспецифичны, наиболее частые симптомы на операбельной стадии – похудение, недомогание, усталость, «ночная потливость», а основные синдромы – болевой и желтушный [68, 69]. В нашем клиническом наблюдении у пациента желтуха была отмечена только при патологоанатомическом исследовании, при клинической манифестации преобладали астенический синдром и неспецифические симптомы опухолевой прогрессии, в сочетании с болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника, который вероятнее всего был проявлением паранеопластического синдрома [70]. Наличие коморбидного заболевания – атеросклеротической болезни с преимущественным поражением бедренных артерий – проявляющегося болевым синдромом сходной локализации, привело к поздней диагностики холангиокарциномы у данного пациента.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet №311. Updated January 2015. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/*
2. *Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet 2014; 384 (9945): 766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8*
3. *Frühbeck G, Toplak H, Woodward E et al. Obesity: The gateway to ill health – an EASO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. Obes Facts 2013; 6 (2): 117–20. DOI: 10.1159/000350627*
4. *Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. Health Aff (Millwood) 2009; 28 (5): 822–31. DOI: 10.1377/hlthaff.28.5.w822*
5. *Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med 2013; 273 (3): 219–34. DOI: 10.1111/joim.12012*
6. *World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight*
7. *Defining Obesity. URL: http://asmbs.org/patients/disease-of-obesity*
8. *Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. Endocr Pract 2014; 20 (9): 977–89. DOI: 10.4158/EP14280.PS*
9. *Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. Consilium Medicum. 2016; 8: 68–74.*
   [Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. Consilium Medicum. 2016; 8: 68–74 (in Russian).]
10. *Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. Медицинский совет. 2016; 4: 116–22.*
    [Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni, assotsirovannaia s ozhireniem: vozmozhnosti essentsial'nykh fosfolipidov. Meditsinskii sovet. 2016; 4: 116–22 (in Russian).]
11. *Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2013. URL: http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013*
    [Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Moscow, 2013. URL: http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013 (in Russian).]
12. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации. М.: Издательский дом «М-Вести», 2009.*
    [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Iu.O. Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni: metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Izdatel'skii dom "M-Vesti', 2009 (in Russian).]
13. *Драпкина О.М, Гацолаева Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Российские медицинские вести. 2010; 2: 72–8.*
    [Drapkina O.M, Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma. Rossiiskie meditsinskie vesti. 2010; 2: 72–8 (in Russian).]
14. *Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. Atherosclerosis 2015; 239: 192–202. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001*
15. *Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obesepatients undergoing bariatric surgery. J Hepatol 206; 45 (4): 600–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.06.013*
16. *Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipi-*

demia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients 2013; 5 (5): 1544–60. DOI: 10.3390/nu5051544

17. *Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers,in non-alcoholic fatty liver disease. J Diabetes Investig 2013; 4 (6): 517–24. DOI: 10.1111/jdi.12107*
18. *Williamson RM, Price JF, Glancy S et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. Diabetes Care 2011; 34 (5): 1139–44. DOI: 10.2337/dc10-2229*
19. *Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2015.*
[Trukhan D.I., Filimonov S.N. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh endokrinnykh i gematologicheskikh zabolevanii. Novokuznetsk: Poligrafist, 2015 (in Russian).]
20. *Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Int J Cardiol 2013; 167 (4): 1109–17. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085*
21. *Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? Diabetologia 2008; 51 (11): 1947–53. DOI: 10.1007/s00125-008-1135-4*
22. *Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2014; 59 (3): 1174–97. DOI: 10.1002/hep.26717*
23. *Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: СпецЛит, 2019.*
[Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019 (in Russian).]
24. *Трухан Д.И., Билевич О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности урсодезоксихолевой кислоты. Медицинский совет. 2019; 6: 86–94.*
[Trukhan D.I., Bilevich O.A. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni, assotsiirovannaia s ozhireniem: vozmozhnosti ursodezoksikholevoi kisloty. Meditsinskii sovet. 2019; 6: 86–94 (in Russian).]
25. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52*
[Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendatsii dlia terapevtov, tret'ia versiia. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 (in Russian).]
26. *Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 121–278. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758*
[Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Sindrom povyshennoi epitelial'noi pronitsaemosti v klinicheskoi praktike. Mul'tidistsiplinarnyi natsional'nyi konsensus. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2021; 20 (1): 121–278. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
27. *Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 5–10. DOI: 10.1097/01.mcg.0000168638.84840.ff*
28. *Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 г. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2011; 5: 261–7.*
[Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M et al. Izmenenie rasprostranennosti osnovnykh khronicheskikh boleznei pecheni v SShA s 1998 po 2008 g. Klinicheskaia gastroenterologiia i gepatologiia. Russkoe izdanie. 2011; 5: 261–7 (in Russian).]
29. *Jarvis H, Craig D, Barker R et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. PLoS Med 2020; 17 (4): e1003100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003100*
30. *Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37 (5): 1202–19. DOI: 10.1053/jhep.2003.50193*
31. *Drapkina O, Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non–alcogolic fatty liver disease in Russian federation. International Liver Congress 2010. Abstract book. P. 138.*
32. *Подведение итогов всероссийского исследования DIREG-2. URL: http://ria-ami.ru/read/19366*
[Podvedenie itogov vserossiiskogo issledovaniia DIREG-2. URL: http://ria-ami.ru/read/19366 (in Russian).]
33. *Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 1: 3–9.*
[Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni v praktike vracha pervogo kontakta. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2012; 1: 3–9 (in Russian).]
34. *Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. Справочник врача общей практики. 2013; 3: 58–68.*
[Trukhan D.I., Tarasova L.V., Viktorova I.A. Rol' vracha obshchei praktiki v diagnostike i lechenii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Spravochnik vracha obshchei praktiki. 2013; 3: 58–68 (in Russian).]
35. *Трухан Д.И. Возможности гепатопротектора с пребиотическим действием. Медицинский совет. 2016; 9: 64–9.*
[Trukhan D.I. Vozmozhnosti gepatoprotektora s prebioticheskim deistviem. Meditsinskii sovet. 2016; 9: 64–9 (in Russian).]
36. *Бутов М.А., Ардатова В.Б., Шелухина С.В. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция. Рязань, 2004.*
[Butov M.A., Ardatova V.B., Shelukhina S.V. Disfunktsii biliarnogo trakta: diagnostika, medikamentoznaia korrektsiia. Riazan', 2004 (in Russian).]
37. *Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. Поликлиника. 2013; 1: 63–8.*
[Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni v praktike vracha pervogo kontakta. Poliklinika. 2013; 1: 63–8. (in Russian).]
38. *Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016.*
[Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov. Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2016 (in Russian).]
39. *Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2014; 2: 10–5.*
[Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni: lechebnye i dieticheskie rekomendatsii vracha pervogo kontakta. Consilium Medicum. Gastroenterologiia. 2014; 2: 10–5 (in Russian).]
40. *Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Медицинский совет. 2015; 17: 78–84.*
[Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni: lechebnye i dieticheskie rekomendatsii na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Meditsinskii sovet. 2015; 17: 78–84 (in Russian).]
41. *Трухан Д.И. Синдром печеночной энцефалопатии. Актуальные аспекты диагностики и лечения. Медицинский совет. 2016; 14: 80–7.*
[Trukhan D.I. Sindrom pechenochnoi entsefalopatii. Aktual'nye aspekty diagnostiki i lecheniia. Meditsinskii sovet. 2016; 14: 80–7 (in Russian).]
42. *Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: Фолиант, 2010.*
[Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. Saint Petersburg: Foliant, 2010 (in Russian).]
43. *Banerjee R, Pavlides M, Tunnicliffe EM et al. Multiparametricmagnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver dis-ease. J Hepatol 2014; 60 (1): 69–77. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.002*
44. *Sing S, Venkateshh SK, Wang Z et al. Performance of magneticresonance elastographyin staging liver fi brosis. A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13 (3): 440–51.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.09.046*
45. *Диомидова В.Н., Тарасова Л.В., Трухан Д.И. и др. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени. Практическая медицина. 2018; 1 (112): 81–5.*
[Diomidova V.N., Tarasova L.V., Trukhan D.I. et al. Informativnost' elastografii sdvigovoi volnoi s elastometriei pri nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Prakticheskaia meditsina. 2018; 1 (112): 81–5 (in Russian).]
46. *Диомидова В.Н., Тарасова Л.В., Трухан Д.И, Цыганова Ю.В. Сравнительная оценка эластометрических показателей жесткости печени при алкогольной и неалкогольной ее болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 7: 52–6.*

[Diomidova V.N., Tarasova L.V., Trukhan D.I, Tsyganova Iu.V. Sravnitel'naia otsenka elastometricheskikh pokazatelei zhestkosti pecheni pri alkogol'noi i nealkogol'noi ee bolezni. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia. 2018; 7: 52–6 (in Russian).]

47. *Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики. Терапевт. 2013; 8: 4–15.*
[Tarasova L.V., Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni: dieticheskie i lechebnye rekomendatsii vracha obshchei praktiki. Terapevt. 2013; 8: 4–15 (in Russian).]
48. *Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. Медицинский совет. 2016; 5: 70–3.*
[Trukhan D.I., Mazurov A.L. Lekarstvennye porazheniia pecheni: aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniia. Meditsinskii sovet. 2016; 5: 70–3 (in Russian).]
49. *Ratziu V. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH. EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease». Bologna, Italy, 2009. Program and Abstracts. P. 29.*
50. *Maev IV, Samsonov AA, Lazebnik LB et al. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Adv Ther 2020; 37 (11): 4627–40. DOI: 10.1007/s12325-020-01493-w*
51. *Mahli A, Hellerbrand C. Alcohol and Obesity: A Dangerous Association for Fatty Liver Disease. Dig Dis 2016; 34 (Suppl. 1): 32–9. DOI: 10.1159/000447279*
52. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 2 (174): 4–28.*
[Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V. et al. Alkogol'naia bolezn' pecheni (ABP) u vzroslykh. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia. 2020; 2 (174): 4–28 (in Russian).]
53. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю. и др. Клинические рекомендации: Алкогольная болезнь печени у взрослых. Терапия. 2020; 4: 10–35.*
[Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Eremina E.Iu. et al. Klinicheskie rekomendatsii: Alkogol'naia bolezn' pecheni u vzroslykh. Terapiia. 2020; 4: 10–35 (in Russian).]
54. *Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. Nutr Rev 2011; 69 (8): 419–31. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00403.x*
55. *Traversy G, Chaput JP. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. Curr Obes Rep 2015; 4 (1): 122–30. DOI: 10.1007/s13679-014-0129-4*
56. *Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 1: 3–8.*
[Bueverov A.O., Bogomolov P.O. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni: obosnovanie patogeneticheskoi terapii. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2009; 1: 3–8 (in Russian).]
57. *Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики. Терапевт. 2013; 8: 4–15.*
[Tarasova L.V., Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni: dieticheskie i lechebnye rekomendatsii vracha obshchei praktiki. Terapevt. 2013; 8: 4–15 (in Russian).]
58. *Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630*
[Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Osobennosti vedeniia komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Natsional'nyi Konsensus 2020. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
59. *Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2020; 30 (8): 1236–48. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.05.014*
60. *Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (5): 825–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.013*
61. *Gao F, Zheng KI, Wang XB et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. J Gastroenterol Hepatol 2021; 36 (1): 204–7. DOI: 10.1111/jgh.15112*
62. *Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 3: 5–82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82*
[Grinevich V.B., Kravchuk Iu.A., Ped' V.I. et al. Vedenie patsientov s zabolevaniiami organov pishchevareniia v period pandemii COVID-19. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov i Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii (2-e izdanie). Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia. 2021; 3: 5–82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82 (in Russian).]
63. *Singh MK, Mobeen A, Chandra A et al. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? Comput Biol Med 2021. 130: 104219. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2021.104219*
64. *Singh A, Hussain S, Antony B. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in patients with COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr 2021; 15 (3): 813–22. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.03.019*
65. *Hegyi PJ, Váncsa S, Ocskay K et al. Metabolic Associated Fatty Liver Disease Is Associated With an Increased Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review With Meta-Analysis. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 626425. DOI: 10.3389/fmed.2021.626425*
66. *Тихонов С.В., Декканова В.Д., Винничук С.А. и др. Ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19. Опасные связи. Медицинский совет. 2021; 5: 76–83. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-76-83*
[Tikhonov S.V., Dekkanova V.D., Vinnichuk S.A. et al. Ozhirenie, nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni, COVID-19. Opasnye sviazi. Meditsinskii sovet. 2021; 5: 76–83. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-76-83 (in Russian).]
67. *Гришечкина И.А., Викторова И.А., Трухан Д.И., Кондратьева Н.А. Актуальные аспекты диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 11–1: 61–5.*
[Grishechkina I.A., Viktorova I.A., Trukhan D.I., Kondrat'eva N.A. Aktual'nye aspekty diagnostiki vnutripechenochnoi kholangiokartsinomy. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii. 2016; 11–1: 61–5 (in Russian).]
68. *Rizdi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2013; 145 (6). DOI: 10.1053/3gastro2013.10.013*
69. *Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Surg Oncol Clin N Am 2014; 2: 231–46. DOI: 10.1016/j.soc.2013.10.004*
70. *Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы. Справочник поликлинического врача, 2003, 3: 23–8.*
[Dvoretskii L.I. Paraneoplasticheskie sindromy. Spravochnik poliklinicheskogo vracha, 2003, 3: 23–8 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876
Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Chair of Polyclinic therapy and internal diseases, Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00060

Безопасность при антитромботической терапии как междисциплинарная проблема: фокус на желудочно-кишечный тракт

Н.Ю. Боровкова, М.В. Буянова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
borovkov-nn@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждается междисциплинарный взгляд на проблему безопасности антитромботической терапии в практической деятельности врача. Подробно рассматриваются ее осложнения в виде эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желудочно-кишечных кровотечений. Предлагаются современные патогенетически обоснованные пути защиты слизистой ЖКТ с помощью применения ребамипида – гастроэнтеропротектора с доказанной эффективностью.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, желудочно-кишечные кровотечения, гастроэнтеропротекция, ребамипид.

Для цитирования: Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Безопасность при антитромботической терапии как междисциплинарная проблема: фокус на желудочно-кишечный тракт. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 51–59. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00060

Multidisciplinary approach to safety of antithrombotic therapy: focus on the gastrointestinal tract

Natalia Yu. Borovkova, Marina V. Buyanova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
borovkov-nn@mail.ru

Abstract

Multidisciplinary approach to safety of antithrombotic therapy used in clinical practice is reported. Such complications of antithrombotic therapy as gastrointestinal tract (GIT) erosion/ulceration and gastrointestinal bleeding are discussed in detail. The modern pathogenetically substantiated methods of gastric mucosa protection based on the use of rebamipide, the GIT mucosal protector agent with proven efficacy, are proposed.

Key words: antithrombotic therapy, gastrointestinal bleeding, gastroenteroprotection, rebamipide.

For citation: Borovkova N.Yu., Buyanova M.V. Multidisciplinary approach to safety of antithrombotic therapy: focus on the gastrointestinal tract. Clinical review for general practice. 2021; 4: 51–59. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00060

Антитромботическая терапия (АТТ) является важной частью лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении вот уже более полувека. Так, постоянный длительный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) представляет основной компонент вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. На длительный срок двойная антитромбоцитарная терапия показана лицам, перенесшим чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [2]. Больным с фибрилляцией предсердий (ФП) при риске тромбоэмболических осложнений практически пожизненно показан прием пероральных антикоагулянтов [3]. Расширились показания к двойной АТТ (комбинация антиагреганта и антикоагулянта) для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС или периферическим атеросклерозом [4]. Двойная или тройная АТТ (комбинация антиагреганта и антикоагулянта или двух антиагрегантов и антикоагулянта) используется больными, перенесшими острый коронарный синдром (ОКС) и/или ЧКВ при ФП [5].

Все это требует от клинициста внимательного подхода к лечению таких пациентов в связи с тем, что возрастает риск кровоточивости [6]. Наиболее частыми и опасными нежелательными геморрагическими осложнениями являются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). При этом замечено, что АТТ имеет относительно более высокий риск именно ЖКК по сравнению с негастроинтестинальными источниками кровотечения [7]. Поэтому поиск путей защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приобретает важное значение, а появление препаратов с доказанной эффективностью, таких как ребамипид (Ребагит, производство PRO.MED.CS Praha, a.s., Чехия), позволит клиницисту безопасно использовать АТТ в практической работе.

АСК-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта

Замечено, что длительное применение АСК у больных с ИБС приводит к развитию диспепсии в среднем у 30% пациентов, единичных или множественных эрозий верхних отделов ЖКТ – у 50%, язв желудка и двенадцатиперстной кишки – до 7%, а ЖКК – у 0,6% ежегодно [8]. Нами недавно были получены данные о том, что у 14% больных со стабильной ИБС, длительно получающих кардиопротективные дозы АСК, выявлялись

эрозивно-язвенные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки, не имеющие других причин развития. При этом большинство из них имели 4–5-ю степень поражения по шкале F.L. Lanza, а сам процесс не зависел от формы АСК (буферная или кишечно-растворимая) [9]. Вероятно, настоящий риск ЖКК и других поражений ЖКТ при использовании кардиопротективных доз АСК в реальной клинической практике может оказаться выше, чем в рандомизированных исследованиях, имеющих жесткие ограничения для включения сложных пациентов.

В целом за многолетнюю историю применения низких доз АСК в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений накоплено достаточное количество свидетельств о проблеме риска развития эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ, а также ЖКК [10–12]. При этом меньше изучено состояние тонкого и толстого кишечника. Но существующие сведения свидетельствуют о возможно еще более глубокой проблеме – аспирининдуцированной энтеропатии. Так, по данным японского исследования, проведенного в 2013 г., были получены следующие результаты. Уже через 3 нед приема низких доз аспирина у 60% здоровых добровольцев возникла энтеропатия. А через 3 мес она была зарегистрирована почти у 90% респондентов [13]. По другим данным, повреждение слизистой оболочки тонкой кишки достигало 71% у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [14]. H. Endo и соавт. исследовали ЖКТ при помощи капсульной эндоскопии для уточнения кровотечения и болевого абдоминального синдрома у пациентов, более трех месяцев получающих АСК. В 63,6% случаев были выявлены эрозии в тонкой кишке [15]. Таким образом, поражение тонкой кишки на фоне приема АСК встречается достаточно часто. АСК-индуцированные поражения толстой кишки могут проявляться острым колитом, одиночными язвами, а также обострением хронических воспалительных заболеваний [16].

Еще одна проблема АСК-индуцированных поражений ЖКТ у кардиологических пациентов – отсутствие симптоматики [17–20]. Для них характерен дисбаланс между клинической картиной и выраженностью эндоскопической картины. Примерно до 40% больных с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ не предъявляют никаких жалоб. Отмечено, что у таких пациентов тяжелые осложнения развиваются чаще [21]. Иногда первым и единственным проявлением эрозивно-язвенного поражения бывает кровотечение [22]. По данным наших исследований у большинства больных (65%) с эрозивно-язвенным процессом желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствовали какие-либо жалобы со стороны ЖКТ [23].

Патогенез повреждающего действия АСК на ЖКТ сложен и до конца не изучен. Известны три основных различных механизма. Это ингибирование циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и гастропротективных простагландинов, с уменьшением выработки простагландина Е2 (ПГЕ2), повышение проницаемости мембран слизистой оболочки ЖКТ и выработка дополнительных провоспалительных медиаторов [21, 24, 25]. Отмечено, что при снижении ПГЕ2, ухудшается микроциркуляция стенки слизистой оболочки ЖКТ, уменьшается выработка слизи и бикарбонатов, нейтрализующих действие соляной кислоты, пепсина и желчных кислот [26, 27].

Как и при гастропатии вследствие приема НПВП большое значение придается нарушению равновесия между факторами защиты и агрессии слизистой оболочки ЖКТ. АСК, как и другие НПВП, влияет на все уровни защитного кишечного барьера ЖКТ – преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный [28]. Диспепсические явления возникают в связи с местным воздействием АСК на слизистую оболочку ЖКТ [29]. Топический эффект АСК проявляется в локальном ее раздражении во время всасывания. При этом происходит обратная диффузия ионов водорода, проникновение натрия и инфекционных агентов в подслизистый слой ЖКТ, а также местное подавление выработки простагландинов [30, 31].

Особенности желудочно-кишечных кровотечений при использовании антикоагулянтов

Кровоточивость при использовании антикоагулянтов обусловлена их основным механизмом действия. В клинической практике в настоящее время используются прямые пероральные атикоагулянты (ППОАК): дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан. Они показали преимущества перед варфарином по профилю безопасности в отношении риска основных осложнений – больших и малых кровотечений [32]. Замечено, что частота тяжелых ЖКК при применении ППОАК составляет до 3% в год [7]. При этом реальные масштабы кровоточивости из ЖКТ при использовании ППОАК оценить довольно сложно, так как клиническая картина зачастую скрыта и проявляется лишь при значительной или длительной кровопотере.

С учетом актуальности данной проблемы, в литературе не утихают споры о преимуществах того или иного антикоагулянта в отношении безопасности [33, 34]. При этом у каждого из них абсолютно объяснимы факты развития кровотечений из различных отделов ЖКТ. Можно утверждать, что подавляющее большинство ЖКК на фоне приема антикоагулянтов развиваются на фоне уже имеющейся патологии в виде гастро- и энтеропатий, эрозивно-язвенного процесса или опухолей. Поэтому основную проблему ЖКК при использовании ППОАК нужно видеть именно в этом.

Комбинированная антитромботическая терапия и желудочно-кишечный тракт

В настоящее время расширяются показания к комбинированной АТТ [35]. Соответственно, значительно возрастает проблема повышения риска развития кровотечений, основные из которых касаются ЖКТ. Данные исследований свидетельствуют, что использование двойной антитромбоцитарной терапии АСК с клопидо-

грелом значительно повышает риск ЖКК (относительный риск – ОР=3,90; 95% доверительный интервал ДИ 2,78–5,47) [36]. Особенно возрастает кровоточивость при присоединении АСК к варфарину (ОР=6,48; 95% ДИ 4,25–9,87) [36, 37].

При лечении пациента с ОКС и/или ЧКВ на фоне ФП практический врач встает перед выбором. С одной стороны, существует риск тромбоэмболических осложнений и тромбоза стента. При этом необходимо помнить о том, что точки приложения на каскад тромбообразования в стентированной коронарной артерии (тромбоцитарное звено) и тромбоэмболическом процессе (плазменное звено) при ФП совершенно разные, и необходимо использовать сочетание антитромбоцитарных и антикоагулянтных средств. Поэтому необходима тройная АТТ (два антитромбоцитарных препарата, один из них АСК, и антикоагулянт). Все это влечет за собой повышение риска кровоточивости. С другой – на фоне АТТ, неизбежно увеличение риска как малых, так и больших кровотечений, вплоть до жизнеугрожающих. Согласно результатам исследования AUGUSTUS, для таких пациентов обсуждается возможность использования двойной АТТ в составе ингибитора $P2Y_{12}$ и апиксабана [38]. Но проблема геморрагических осложнений пока остается актуальной.

Споры в отношении преимуществ по безопасности тех или иных антитромботических препаратов или их комбинаций будут продолжаться. Поэтому появление новых возможностей защиты слизистой оболочки ЖКТ для предотвращения ЖКК является важным подспорьем в реальной практике клинициста, решая ряд междисциплинарных проблем.

Возможные пути защиты желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии

На сегодняшний день существующие способы защиты слизистой оболочки ЖКТ от воздействия АСК не находят своей абсолютной эффективности. Нет достоверных данных, говорящих о различиях во влиянии на риск кровотечений между кишечнорастворимыми и буферными формами АСК. Крупных сравнительных рандомизированных исследований в этом отношении до сих пор не проводилось. Считается, что препараты АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой являются менее гастротоксичными, так как, минуя желудок, всасываются в щелочной среде тонкой кишки, при этом отсутствует прямое повреждающее действие на слизистую оболочку желудка. Однако внедрение кишечнорастворимых форм АСК не позволило до конца решить проблему возникновения поражений ЖКТ. При эндоскопической оценке воздействия разных форм АСК на ЖКТ выявлено увеличение частоты эрозивных и язвенных поражений тонкой кишки, а также анемии при использовании кишечнорастворимой формы [39–41]. Надо учитывать, что, возможно, кишечнорастворимая оболочка может существенно замедлять всасывание АСК и снижать ее биодоступность, являясь причиной псевдорезистентности к препарату [42]. Буферные формы субъективно лучше переносятся некоторыми пациентами за счет ускорения всасывания АСК и меньшего времени ее контакта со слизистой оболочкой. Однако в исследовании с участием здоровых добровольцев, принимающих обычные и буферные формы АСК, разницы в эндоскопической картине обнаружено не было [43]. Замечено, что клопидогрел может также оказывать некоторое ульцерогенное действие, механизм которого связан с ингибированием функции тромбоцитов и уменьшением высвобождения различных тромбоцитарных факторов роста, играющих важную роль в репарации слизистой оболочки ЖКТ [44].

Чаще всего для профилактики эрозивно-язвенных поражений ЖКТ используются различные блокаторы желудочной секреции. Не так давно для этой цели применялись блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов. У них отмечено профилактическое действие в отношении АСК-индуцированных повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [45]. При этом показано, что эффективность проявляется при язвенном эзофагите, а также при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В лечении АСК-индуцированных язв желудка они не показали своей эффективности [46]. Замечено, что, уменьшая симптоматику язвенного процесса, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов могут способствовать прогрессированию этого поражения и увеличивать риск кровотечений. Учитывая изложенное, на данный момент они практически не применяются для лечения НПВП-индуцированных гастропатий [46, 47].

Доказали свою эффективность ингибиторы протонной помпы (ИПП), однако в лечении поражений тонкой и толстой кишки их эффект не изучен. Несомненно, ИПП считаются наиболее действенными и назначаемыми препаратами в лечении поражений ЖКТ, ассоциированными с АСК. Однако их положительный эффект при индуцированных НПВП поражениях кишечника вызывает дискуссию. Клинические исследования не подтвердили их эффективность в отношении данной патологии [48, 49]. Более того, было показано, что совместный прием ИПП и НПВП увеличивал тяжесть энтеропатий, негативно влияя на кишечную микробиоту [50]. По некоторым данным, такая комбинация снижает число *Actinobacteria* и *Bifidobacteria spp*. в тощей кишке на 80% [51]. При этом замечено, что повышается контаминация кишечника условно-патогенной микрофлорой, что связано со значительным снижением кислотности желудочного сока.

Возобновление антитромбоцитарной терапии после ЖКК связано с более низким риском сосудистых событий и смерти, но при этом возрастает риск повторного кровотечения. Замечено, что по сравнению с исходными событиями происходит изменение локализации повторных ЖКК: под влиянием терапии ИПП снижается процент желудочных кровотечений (с 14,2 до 4,6%) и значительно возрастает процент остальных ЖКК (например, тонкокишечного кровотечения – с 4,0 до 8,3%). После выписки из стационара пациентам, полу-

чающим двойную АТТ-терапию, назначают ИПП, и в большинстве случаев повторные ЖКК обнаруживаются именно в нижних отделах ЖКТ [37, 52].

В настоящее время хорошо себя зарекомендовали такие препараты, как синтетические аналоги простагландина E_1 (мизопростол). Они были созданы специально для профилактики и лечения НПВП-гастропатий. Особенно хорошо они работают при гипоацидных состояниях, когда применение H_2-блокаторов и ИПП не имеет смысла. Синтетические аналоги $ПГЕ_1$ достоверно снижают риск возникновения деструктивных процессов слизистой оболочки ЖКТ при приеме НПВП. Большинство исследований все-таки демонстрирует довольно высокую эффективность мизопростола в отношении НПВП-гастропатий, сопоставимую с ИПП [53–57]. Однако он не нашел широкого применения при данной патологии ввиду его высокой стоимости, неудобства применения, а также значительной частоты возникновения побочных эффектов, таких как диарея, диспепсия, системная вазоплегия (гипотензия, гиперемия лица, головные боли) [58–60].

Ребамипид – реальная гастроэнтеропротекция при антитромботической терапии

В настоящее время среди лекарственных препаратов существует единственный корректор повышенной кишечной проницаемости – это гастро- и энтеропротектор ребамипид. Он является первым и единственным регулятором синтеза $ПГЕ_2$ в слизистой желудка и $ПГЕ_2$ и I_2 в содержимом желудочного сока; оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и АСК.

В Российской Федерации ребамипид (Ребагит, «PRO.MED.CS Praha a.s.») появился в 2016 г. как эффективный гастро- и энтеропротектор [15]. Первые сообщения о нем появились еще в начале 1980-х годов. Ребамипид был разработан японскими учеными, ими же и было проведено большинство экспериментальных работ.

Механизм действия ребамипида заключается в стимулировании выработки простагландинов и экспрессии рецептора 4 ПГЕ2, уменьшении 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы, что увеличивает концентрацию ПГЕ2 в тканях ЖКТ. Это приводит к небольшому снижению секреции соляной кислоты в желудке, повышению синтеза гликопротеина слизи ЖКТ [61, 62]. Кроме того, ребамипид увеличивает экспрессию эндотелиального фактора роста и рецептора к нему в слизистой оболочке желудка, способствуя пролиферации клеток и реэпителизации, восстанавливает активность сигнального пути sonic hedgehog, который содействует обратимости атрофии клеток желудка [62–65]. Он способствует заживлению и восстановлению слизистой оболочки ЖКТ путем нормализации нитрования тирозина в сигнальном пути ERK (extracellular signal-regulated kinase – экстраклеточная регулируемая протеинкиназа) в слизистой оболочке ЖКТ, запуска процесса васкуляризации за счет индукции проангиогенных генов [65]. Препарат Ребагит повышает уровень секреции желудочной слизи, антиоксидантов, снижает уровень липидных пероксидов в ЖКТ, уменьшает повреждение митохондрий, апоптоз желудочного и кишечного эпителия на фоне назначения НПВП [66]. Ребамипид ингибирует адгезию бактерии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка, облегчая тем самым воздействие антибиотиков на нее [67], блокирует воспалительные реакции клетки, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов нейтрофилами, индуцируемую *H. pylori*, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка [68].

Необходимо отметить, что ребамипид оказывает противовоспалительное действие не только в отношении заболеваний ЖКТ. Замечено, что препарат уменьшает воспалительную реакцию, связанную с действием фактор некроза опухоли α (ФНО-α), стабилизирует клеточную линию макрофагов, уменьшает активацию ядерного фактора каппа-В (NF-κB), прерывая воспалительный сигнальный путь [69].

Констатируя вышесказанное, можно выделить основные эффекты ребамипида: индукция синтеза простагландинов (E_2 и I_2), улучшение кровотока в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение ее повышенной проницаемости, выведение свободных радикалов, противовоспалительное действие, повышение секреции желудочной слизи [70].

Эффективность ребамипида подтверждена многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями. В опытах он продемонстрировал превосходное заживление язвенных дефектов ЖКТ различного генеза [64]. В опытах на мышах, чтобы вызвать острое повреждение тонкой кишки, им вводили АСК 200 мг/кг в сутки в течение 5 дней. Затем они получали 320 мг/кг ребамипида в сутки. Структурные изменения тонкой кишки оценивали при помощи электронной микроскопии. У мышей, получающих ребамипид, структурные изменения тонкой кишки были менее выражены и межклеточные пространства слизистой оболочки были более плотными. На примере эксперимента, сделан вывод, что применение ребамипида при АСК-индуцированных повреждениях ЖКТ улучшает барьерную структуру желудка и кишечника, способствует регенерации тонкой кишки за счет регулирования экспрессии ЦОГ-2 [71].

Рядом исследований доказано, что прием НПВП увеличивает количество активных форм кислорода, что приводит к повреждению митохондрий и, следовательно, к нарушению целостности слизистой оболочки кишечника. Назначение ребамипида существенно снижает концентрацию этих активных форм и количество поврежденных клеток тонкой кишки. Предполагается, что это связано с активацией марганцевой супероксиддисмутазы [72].

Кроме того, важным энтеропротективным свойством ребамипида является его модулирующее воздействие на микробиоту кишечника. Он нормализует концентрацию энтерококка и энтеробактерий в слизистой оболочке подвздошной кишки [73].

Накоплен опыт клинических исследований, доказывающих эффективность ребамипида [74–76]. В крупном ретроспективном исследовании среди пациентов (n=530), получающих низкие дозы АСК без защиты ЖКТ, частота желудочных кровотечений составила 9,3%, а острых эрозий и язв слизистой оболочки желудка – до 49,1%. У тех, кто принимал ИПП, желудочные кровотечения были выявлены лишь в 2,1% случаев, а язвенные поражения – в 18,6%. При использовании ребамипида значительно меньше – 0 и 18,8% случаев соответственно [76].

В 2013 г. опубликован метаанализ, который объединил 15 рандомизированных исследований (965 пациентов). Была достоверно доказана эффективность ребамипида в отношении гастродуоденальных поражений, вызванных приемом НПВП. При этом не было выявлено серьезных побочных эффектов [74].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 20 здоровых добровольцев получали 81 мг АСК в комбинации с плацебо или с ребамипидом в дозе 300 мг 3 раза в день в течение 7 дней. В группе, принимавших ребамипид, была отмечена значительно меньшая частота гиперемии слизистой оболочки антрального отдела желудка в сравнении с приемом плацебо (p=0,039) [77].

Другое подобное исследование также включало 32 здоровых добровольца. Первая группа получала 100 мг АСК и плацебо, вторая – 100 мг АСК и 100 мг ребамипида 3 раза в сутки, третья – АСК, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, четвертая – АСК, клопидогрел и ребамипид. В результате ребамипид значительно снижал частоту поражений слизистой оболочки в сравнении с плацебо как при приеме низких доз АСК, так и при приеме АСК в комбинации с клопидогрелем (p=0,05 и p=0,01 соответственно) [78].

В исследовании с участием 38 человек, получающих АСК в дозе 100 мг свыше трех месяцев, ребамипид использовали для лечения энтеропатий в дозе 300 мг/сут. После 8 нед лечения в группе ребамипида было значительно меньше язвенных и эрозивных поражений кишечника, чем в группе плацебо (p=0,046), что было подтверждено видеокапсульной эндоскопией [79].

Ребамипид сравнивали по эффективности и безопасности и с мизопростолом. Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование включало 479 пациентов, которые постоянно получали НПВП. Они были рандомизированы в группы приема ребамипида 100 мг 3 раза в день (n=242) или 200 мкг мизопростола 3 раза день (n=237) в течение 12 нед. В результате частота возникновения язв желудка через 12 нед была незначительно выше в группе мизопростола. Однако суммарный балл выраженности желудочно-кишечных симптомов и частота приема антацидов были значительно ниже в группе ребамипида, нежели в группе мизопростола (p=0,0002 и p=0,0258 соответственно) [80]. Такие данные позволили сделать вывод о высокой эффективности и безопасности ребамипида в отношении НПВП- и АСК-индуцированных гастро- и энтеропатий.

В нашей работе мы исследовали действие препарата Ребагит при АСК-индуцированных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки у больных со стабильной ИБС при длительном приеме кардиопротективных доз АСК. Таким пациентам назначали по 100 мг Ребагита 3 раза в день на протяжении 2 мес. Был получен хороший терапевтический эффект в виде полной регрессии эрозивно-язвенного процесса. Кроме этого, отмечено достоверное увеличение показателей $ПГЕ_2$ и снижения уровня воспалительных цитокинов (интерлейкина-1β, интерлейкина-6 и ФНО-α) в сыворотке крови, что подчеркивало патогенетический механизм действия препарата [81].

Исследования по применению ребамипида для защиты слизистой оболочки ЖКТ у кардиологических пациентов продолжаются. Накапливаются данные по профилактике ЖКК при применении ППОАК. Так, наблюдательное исследование влияния дабигатрана на желудочно-кишечные симптомы у пациентов с неклапанной ФП (многоцентровое проспективное открытое рандомизированное и параллельное групповое обсервационное исследование) показало, что фоновая диспепсия (включая боль в верхней части живота, боль в животе, дискомфорт в животе, эпигастральный дискомфорт и диспепсия) являлась симптомом, который тщательно контролировался во время лечения дабигатраном с помощью ребамипида. При приеме дабигатрана фоновая диспепсия выявлена у 17,2% пациентов, причем 77% событий происходили в течение первых 10 дней после начала лечения. Ребамипид в этом случае показал себя эффективным препаратом в устранении желудочно-кишечных симптомов, связанных с приемом дабигатрана [82].

Таким образом, в реальной клинической практике проблема ЖКК при использовании АТТ представляется крайне актуальной. На сегодняшний день появился уникальный гастро- и энтеропротектор – Ребагит, способный эффективно и безопасно защитить таких пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2020.*
[Stabil'naia ishemicheskaia bolezn' serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Moscow, 2020 (in Russian).]
2. *Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2020.*
[Ostryi infarkt miokarda s pod"emom segmenta ST na elektrokardiogramme. Klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Moscow, 2020 (in Russian).]
3. *Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Одобрено на заседании Научно-практического совета Минздравf России (заседание от 16.10.2020, протокол №38/2-3-4). М., 2020.*

[Fibrilliatsiia i trepetanie predserdii. Klinicheskie rekomendatsii. Odobreno na zasedanii Nauchno-prakticheskogo soveta Minzdravf Rossii (zasedanie ot 16.10.2020, protokol №38/2-3-4). Moscow, 2020 (in Russian).]

4. *Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377: 1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118*
5. *Downloaded from https://academic.oup.com/europace/advance-article/doi/10.1093/europace/euab065/6247378 by guest on 01 May 2021.*
6. *Тарасова Л.В., Димитриева О.В., Бусалаева Е.И. Гастродуоденальные риски при терапии новыми оральными антикоагулянтами и возможности их минимизации. Медицинский алфавит. 2020 (13): 26–32. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-26-32.*
[Tarasova L.V., Dimitrieva O.V., Busalaeva E.I. Gastroduodenal'nye riski pri terapii novymi oral'nymi antikoaguliantami i vozmozhnosti ikh minimizatsii. Meditsinskii alfavit. 2020 (13): 26–32. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-26-32 (in Russian).]
7. *Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (6): 675–84.*
[Moroz E.V., Karateev A.E., Kriukov E.V., Chernetsov V.A. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. Nauchno-prakticheskaia revmatologiia. 2017; 55 (6): 675–84 (in Russian).]
8. *Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. Curr Pharm Des 2015; 21 (35): 5049–55. DOI: 10.2174/1381612821666150915104800*
9. *Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Терехова В.В. и др. Особенности аспирининдуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2-2463*
[Borovkova N.Iu., Buianova M.V., Terekhova V.V. et al. Osobennosti aspirinindutsirovannykh porazhenii zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa i vozmozhnye puti ikh korrektsii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2020; 19 (2): 2463. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2-2463 (in Russian).]
10. *Garcia Rodriguez LA, Martin-Perez M, Hennekens CH et al. Bleeding Risk with Long-Term LowDose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. PLoS One 2016; 11 (8): e0160046. DOI: 10.1371/journal.pone.0160046*
11. *Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 897–908. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x*
12. *Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2218–24. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x*
13. *Watari I, Oka S et al. Effectiveness of polaprezinc for low-dose aspirin-induced small-bowel mucosal injuries as evaluated by capsule endoscopy: a pilot randomized controlled study. BMC Gastroenterol 2013; 13: 108. DOI: 10.1186/1471-230X-13-108*
14. *Watari I, Oka S, Tanaka S et al. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and nonaspirin non-steroidal anti-Inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. Digestion 2014; 89 (3): 225–31.*
15. *Endo H, Hosono K, Inamori M et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. Digestion 2009; 79 (1): 44–51.*
16. *Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов. Фарматека. 2006; 126 (11): 24–31.*
[Ushkalova E.A. Klinicheskaia farmakologiia sovremennykh antatsidov. Farmateka. 2006; 126 (11): 24–31 (in Russian).]
17. *Каратеев А.Е., Мороз Е.В. Проблема НПВП-гастропатии. Современные представления. Медицинский алфавит. 2017; 4 (40): 13–20.*
[Karateev A.E., Moroz E.V. Problema NPVP-gastropatii. Sovremennye predstavleniia. Meditsinskii alfavit. 2017; 4 (40): 13–20 (in Russian).]
18. *Власова Т.В., Шкарин В.В., Соловьева Е.В. Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные связи: прогностическая значимость коморбидного больного и др. Медицинский совет. 2017; 7: 98–101.*
[Vlasova T.V., Shkarin V.V., Solov'eva E.V. Kardiovaskuliarnye i gastrointestinal'nye sviazi: prognosticheskaia znachimost' v bol'nogo et al. Meditsinskii sovet. 2017; 7: 98–101 (in Russian).]
19. *Пахомова И.Г., Хорошинина Л.П. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных поражений ЖКТ? Возможная тактика ведения пациента. Медицинский алфавит. 2017; 1 (8): 15–23.*
[Pakhomova I.G., Khoroshinina L.P. Kak minimizirovat' riski NPVP-indutsirovannykh porazhenii ZhKT? Vozmozhnaia taktika vedeniia patsienta. Meditsinskii alfavit. 2017; 1 (8): 15–23 (in Russian).]
20. *Watanabe T, Fujiwara Y, Chan Watanabe F et al. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory druginduced small-bowel damage: a comprehensive review. J Gastroenterol 2019; 55: 105–10. DOI: 10.1007/s00535-019-01657-8*
21. *Ким В.А. НПВП-гастропатия и роль простагландинов в ее возникновении, профилактике и лечении. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 8: 84–91.*
[Kim V.A. NPVP-gastropatiia i rol' prostaglandinov v ee vozniknovenii, profilaktike i lechenii. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia. 2008; 8: 84–91 (in Russian).]
22. *Емелина Е.И. Кардиомагнил: улучшение приверженности к лечению за счет снижения частоты побочных эффектов. Атмосфера. Новости кардиологии. 2011; 1: 14–8.*
[Emelina E.I. Kardiomagnil: uluchshenie priverzhennosti k lecheniiu za schet snizheniia chastoty pobochnykh effektov. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2011; 1: 14–8 (in Russian).]
23. *Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е. и др. Возможности лечения аспирин-индуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2020; 98 (3): 231–35. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-231-235*
[Borovkova N.Iu., Buianova M.V., Bakka T.E. et al. Vozmozhnosti lecheniia aspirin-indutsirovannykh porazhenii zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u patsientov s khronicheskoi ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa. Klinicheskaia meditsina. 2020; 98 (3): 231–35. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-231-235 (in Russian).]
24. *Левых А.Э. Ацетилсалициловая кислота как эффективная и безопасная основа антиагрегантной терапии. Артериальная гипертензия. 2015; 44 (6): 57–63.*
[Levykh A.E. Atsetilsalitsilovaia kislota kak effektivnaia i bezopasnaia osnova antiagregantnoi terapii. Arterial'naia gipertenziia. 2015; 44 (6): 57–63 (in Russian).]
25. *Пахомова И.Г. НПВП-ассоциированные повреждения желудочно-кишечного тракта и их осложнения: пути профилактики. Consilium Medicum. 2017; 19 (9): 109–13.*
[Pakhomova I.G. NPVP-assotsiirovannye povrezhdeniia zheludochno-kishechnogo trakta i ikh oslozhneniia: puti profilaktiki. Consilium Medicum. 2017; 19 (9): 109–13 (in Russian).]
26. *Минушкина А.О. Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014; 13 (3): 173–78.*
[Minushkina A.O. Problemy bezopasnosti pri ispol'zovanii preparatov atsetilsalitsilovoi kisloty dlia profilaktiki serdechno-sosudistykh oslozhnenii. Serdtse: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei. 2014; 13 (3): 173–78 (in Russian).]
27. *Ota K, Takeuchi T, Kojima Yet al. Preventive effect of ecabet sodium on low-dose aspirin-induced small intestinal mucosal injury: a randomized, double-blind, pilot study. BMC Gastroenterology 2019; 1. DOI: 10.1186/s12876-018-0923-7*
28. *Wallace JL. Prostaglandins NSAIDs and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiolog Rev 2008; 88 (4): 1547–65.*
29. *Бабак С.В., Бакунин И.Г., Балукова Е.В. и др. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. СПб.: ИнформМед, 2013. ISBN 978-5-904192-62-4*

[Babak S.V., Bakunin I.G., Balukova E.V. et al. Porazheniia organov pishchevareniia, indutsirovannye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Saint Petersburg: InformMed, 2013. ISBN 978-5-904192-62-4 (in Russian).]

30. *Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. ISBN 978-5-9704-3388-1*
[Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka: monografiia. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. ISBN 978-5-9704-3388-1 (in Russian).]
31. *Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Балабанцева А.П. и др. Патология гастродуоденальной зоны, индуцированная НПВП и терапевтическая тактика. Крымский терапевтический журнал. 2017; 1: 5–15.*
[Kliaritskaia I.L., Moshko Iu.A., Balabantseva A.P. et al. Patologiia gastroduodenal'noi zony, indutsirovannaia NPVP i terapevticheskaia taktika. Krymskii terapevticheskii zhurnal. 2017; 1: 5–15 (in Russian).]
32. *Lip G, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. Stroke 2018; 49 (12): 2933–44.*
33. *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638*
34. *Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol 2015; 66 (21): 2271–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.024*
35. *Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020; ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612*
36. *Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. CMAJ 2007; 177 (4): 347–51. DOI: 10.1503/cmaj.070186*
37. *Oakland K et al. Rebleeding and Mortality After Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Antiplatelets or Anticoagulants. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17 (7): 1276–84.e3.*
38. *Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2019; 380: 1509–24. . DOI: 10.1056/NEJMoa1817083*
39. *Henry DA, Dobson C. Turner Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology 1993; 105 (4): 1078–88.*
40. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Ткаченко Е.И. и др. Лекарственные гастроэнтеропатии (рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами). Терапия. 2018; 20 (2): 18–33.*
[Lazebnik L.B., Bordin D.S., Tkachenko E.I. et al. Lekarstvennye gastroenteropatii (rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu gastroenteropatii, indutsirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami). Terapiia. 2018; 20 (2): 18–33 (in Russian).]
41. *Endo H, Sakai E, Higurashi T et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. Dig Liver Dis 2012; 44 (10): 833–8.*
42. *Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека. 2006; 128 (13): 35–41.*
[Ushkalova E.A. Aspirinorezistentnost': mekhanizmy razvitiia, metody opredeleniia i klinicheskoe znachenie. Farmateka. 2006; 128 (13): 35–41 (in Russian).]

43. Goodman LA. Gilman Goodman and Gilman`s the pharmacological basis of therapeutics. 8 ed. New York: Pergamon press, 1990: 1811 p. ISBN 0-08-040296-8
44. Bhatt D, Scheiman J, Abraham N et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expect consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use a report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. J Am College Cardiol 2008; 52 (18): 1502–17.
45. Taha AS, McCloskey C, Prasad R et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374 (9684): 119–25.
46. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 6: 89–94.
[Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu erozivno-iazvennykh porazhenii zheludka, vyzvannykh priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 6: 89–94 (in Russian).]
47. Pozzoli C, Menozzi A, Grandi D et al. Protective effects of proton pump inhibitors against indomethacin-induced lesions in the rat small intestine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2017; 374 (4): 283–91. DOI: 10.1007/s00210-006-0121-y
48. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016; 10 (4): 97–105.
[Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipid: effektivnaia medikamentoznaia profilaktika NPVP-enteropatii vozmozhna. Sovremennaia revmatologiia. 2016; 10 (4): 97–105 (in Russian).]
49. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. Alimentary Pharmacol Therapeut 2016; 43 (9): 974–84.
50. Nadatani Y, Watanabe T, Suda W. Gastric acid inhibitor aggravates indomethacin-induced small intestinal injury via reducing Lactobacillus Johnsonii. Scientific Reports 2019: 17490.
51. Wallace J, Syer S, Denou E et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. Gastroenterology 2011; 141 (4): 1314–22.
52. Sostres C et al. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. Alimentary Pharmacol Terapeut 2019; 50 (8): 919–29.
53. Koch N. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with misoprostol. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 (1): 54–62.
54. Silverstein FE., Graham DY, Senior JR.et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals Int Med 1995; 123 (4): 241–499.
55. Hawkey C, Karrasch J., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. New England J Med 1998; 338 (11): 727–34.
56. Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers: review [art. № CD002296]. Cochrane Database Systematic Rev. 2002; 4.
57. Goldstein J, Huang B, Amer F et al. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post hoc subanalysis. Clin Therapeut 2004; 26 (10): 1637–43.
58. Park SH, Cho CS, Lee OY et al. Comparison of prevention of NSAIDinduced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. J Clin Biochem Nutr 2007; 40 (2): 148–55. DOI: 10.3164/jcbn.40.148
59. Becker J, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. British J Clin Pharmacol 2004; 58 (6): 587–600.
60. Watanbe T, Sugimore S, Kameda N et al. Small bowel injury by low-dose entericcoated aspirin and treatment with misoptostol: a pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6 (11): 1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
61. Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa T et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model. Dig Dis Sci 2015; 60 (9): 2654–61. DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4
62. Moon SJ, Park JS, Woo YJ et al. Rebamipide suppresses collagen-induced arthritis through reciprocal regulation of th17/treg cell differentiation and hemeoxygenase 1 induction. Arthritis Rheumatol 2014; 66 (4): 874–85. DOI: 10.1002/art.38310
63. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 104–11.
[Zvyaglova M.Yu., Knyazev O.V., Parfenov A.I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. Therapeutic Archive. 2020; 92 (2): 104–11. (in Russian).]
64. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 4 (3): 261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
65. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T et al. Significance of ERK nitration in portal hypertensive gastropathy and its therapeutic implications. Amn J Physiol Gastrointestinal Liver Physiology 2008; 295 (5): G1016–G1024.
66. Abe N, Funato H, Hirata A. Evaluation of gastric mucosal injury model animals of rebamipide formulationstudy of therapeutic equivalence. Yakugaku Zasshi 2016; 136 (4): 677–84.
67. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1998; 42 (8): 1895–99.
68. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N et al. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29 (4): 20–4.
69. Li W, Zhao Y, Xu X et al. Rebamipide suppresses TNF-α mediated inflammation in vitro and attenuates the severity of dermatitis in mice. FEBS J 2015; 282 (12): 2317–26. DOI: 10.1111/febs.13278
70. Iijima K, Ichikawa T, Okada S et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. Digestive Diseases Sci 2009; 54 (7): 1500–7.
71. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. J Pharm Health Care Sci 2019; 5: 16. DOI: 10.1186/s40780-019-0146-2
72. Tomita T, Sadakata T, Tamura M et al. Indomethacin-induced generation of reactive oxygen species leads to epithelial cell injury before the formation of intestinal lesions in mice. J Physiol Pharmacol 2014; 65 (3): 435–40.
73. Kurata S, Nakashima T, Osaki T et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. J Clin Biochem Utrition 2015; 56 (1): 20–7.
74. Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. Dig Diseases Scien 2013; 58 (7): 1991–2000.
75. Казюлин А.Н. Гончаренко А.Ю., Мамаев И.В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях. Лечебное дело. 2016; 3: 50–8.
[Kaziulin A.N. Goncharenko A.Iu., Mamaev I.V. Ispol'zovanie rebamipida v kachestve gastroprotektivnogo i protivovospalitel'nogo preparata pri NPVP-gastropatiiakh. Lechebnoe delo. 2016; 3: 50–8 (in Russian).]
76. Yamamoto T, Isono A, Mishina Y et al. Gastroduodenal mucosal injury in patients taking low-dose aspirin and the role of gastric mucoprotective drugs: possible effect of rebamipide. J Clin Biochem Nutrition 2010; 47 (1): 27–31.
77. Ono S, Kato M, Imai A et al. Preliminary trial of rebamipide for prevention of low-dose aspirin-induced gastric injury in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Clin Biochem Nutrition 2009; 45 (2): 248–53.

78. *Tozawa K, Oshima T, Okugawa T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. Dig Dis Scien 2014; 59: (8) 1885–90.*
79. *Watande N, Takeuchi T, Handa O et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. PLoS one 2015; 10 (4): e0122330.*
80. *Kim JH, Park SH, Cho CS et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. Gut Liver 2014; 8 (4): 371–9.*
81. *Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е. и др. Патогенетические подходы к лечению аспирининдуцированных гастроэнтеропатий при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных с хронической ишемической болезнью сердца. Терапия. 2020; 3 (37): 56–62. DOI 10.18565/therapy.2020.3.56-62*
[Borovkova N.Iu., Buianova M.V., Bakka T.E. et al. Patogeneticheskie podkhody k lecheniiu aspirinindutsirovannykh gastroenteropatii pri dlitel'nom prieme atsetilsalitsilovoi kisloty u bol'nykh s khronicheskoi ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa. Terapiia. 2020; 3 (37): 56–62. DOI 10.18565/therapy.2020.3.56-62 (in Russian).]
82. *Takeshi Yamashita et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. J Arrhythmia 2014; 30 (December): 478–84.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Боровкова Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: borovkov-nn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7581-4138
Natalia Yu. Borovkova – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: borovkov-nn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7581-4138

Буянова Марина Вадимовна – ассистент каф. госпитальной терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0002-2230-9172
Marina V. Buyanova – Assistant, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2230-9172

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00061

Случай язвенно-некротического гингивита Венсана у пожилой женщины

Л.И. Глебова, Е.В. Задионченко

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
z777kat@inbox.ru

Аннотация
Язвенно-некротический стоматит Венсана относится к воспалительным заболеваниям и описан под различными названиями: язвенный гингивит, язвенно-некротический стоматит, фузоспирохетозный стоматит, стоматит Плаута–Венсана, «окопный рот». При поражении десен заболевание определяется как гингивит Венсана, при одновременном поражении десен и слизистых рта – стоматит Венсана, при вовлечении в процесс миндалин (зева) – ангина Венсана. В работе рассматривается редкая локализация заболевания на слизистой десен и неба у пожилой женщины. Рассматриваются основные причины возникновения болезни, указываются заболевания для дифференциальной диагностики процесса, описываются меры профилактики.
Ключевые слова: язвенно-некротический гингивит, стоматит Венсана, фузоспирохетозный стоматит, санация полости рта, дифференциальный диагноз.
Для цитирования: Глебова Л.И., Задионченко Е.В. Случай язвенно-некротического гингивита Венсана у пожилой женщины. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 60–63. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00061

Elderly woman with acute necrotizing ulcerative gingivitis (Vincent disease): a case report

Larisa I. Glebova, Ekaterina V. Zadionchenko

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
z777kat@inbox.ru

Abstract
Acute necrotizing ulcerative gingivitis (Vincent disease) is an inflammatory disease also known as ulcerative gingivitis, necrotizing ulcerative gingivitis, fusospirochetal stomatitis, Plaut-Vincent stomatitis, and trench mouth. In case of gingival lesions the Vincent gingivitis is diagnosed; in case of simultaneous lesions of the gingivae and oral mucosa the disease is considered the Vincent stomatitis, and in case of pharyngeal tonsil it is considered the Vincent angina. Rare case of the elderly woman with the disease involving gingival and palatal mucosa is reported. Main causes of the disease are discussed, differential diagnoses are listed, and preventive measures are outlined.
Key words: necrotizing ulcerative gingivitis, Vincent disease, fusospirochetal stomatitis, sanation of the oral cavity, differential diagnosis.
For citation: Glebova L.I., Zadionchenko E.V. Elderly woman with acute necrotizing ulcerative gingivitis (Vincent disease): a case report. Clinical review for general practice. 2021; 4: 60–63. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00061

Язвенно-некротический стоматит Венсана – острое воспалительное заболевание, вызываемое симбиозом веретенообразной палочки (*Bacillus fusiformis*) и спирохеты Венсана (*Borellia Vincenti*). Впервые этот симбиоз бацилл и спирохет обнаружил Венсан в 1893 г. [1]. В обычных условиях фузоспириллы и спирохеты Венсана являются сапрофитами полости рта, их обнаруживают в криптах небных миндалин, в зубах и десневых карманах. Заболевание чаще возникает у молодых лиц и детей, у которых эти микробы становятся патологичными, и очень редко – у пожилых. Из предрасполагающих к болезни факторов отмечается ослабление организма вследствие перенесенных или имеющихся хронических заболеваний, неполноценное питание, авитаминоз, переутомление [2]. Основной фактор способствующий заболеванию – плохое гигиеническое содержание полости рта. Поражаются различные участки слизистой оболочки рта: мягкое и твердое небо, слизистая щек, десен и др. Чаще всего в процесс вовлекаются десны и слизистая щек в ретромалярной области.

В отношении язвенно-некротического гингивита этиология окончательно не выяснена. Ученые придают ведущее значение иммунологическим нарушениям, изменению резистентности организма, на что указывает снижение уровня иммуноглобулинов слюны (IgG и IgA) [2]. На этом фоне создаются благоприятные условия для повышения патогенности кокковой флоры полости рта и особенно преобладание анаэробной (фузобактерии и спирохеты), т.е. развиваются явления дисбактериоза.

Развитию язвенно-некротического гингивита Венсана предшествует различной давности кровоточивость десен, свидетельствующая о хроническом катаральном гингивите, а язвенно-некротический гингивит можно рассматривать как обострение хронического катараль-

ного гингивита. Отсутствие боли, других неприятных ощущений в деснах, спонтанно исчезающая кровоточивость слизистых не вынуждает больных идти к врачу, кроме того, большинство из них боятся посещать стоматолога.

По данным консультативной поликлиники ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», наибольшая распространенность заболевания наблюдается в осенне-зимне-весенний периоды года, что совпадает с более частым обострением, распространением инфекционных заболеваний, явлениями гиповитаминоза у больных [6].

Клинический случай

На консультативный прием по патологии слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ в клинический центр стоматологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» больные поступают из поликлиник города обычно на 2–7-й день от начала заболевания нередко после безуспешного лечения или самолечения. На прием пришла больная П., 64 лет, с жалобами на наличие эрозий в полости рта, неэффективность проводимого лечения и для установления правильного диагноза. Длительное время она обследовалась и получала лечение у врачей-стоматологов г. Тамбова, однако положительной динамики не было.

Анамнез заболевания: болеет в течение полутора лет, когда после перенесенного простудного заболевания с температурой до 37,5 °С на слизистой десен верхней челюсти слева появились несколько разнокалиберных болезненных язв. Поскольку болезненность высыпаний нарастала при разговоре и приеме пищи, обратилась к врачам общей практики по месту жительства (село Тамбовской области), а затем к стоматологам г. Тамбова, где была обследована: исключены онкологические заболевания, взята биопсия. Однако точный диагноз поставлен не был. Пациентка приехала на консультацию в Москву, так как процесс на слизистой десен и на твердом небе имел перманентное течение, редко затихал на короткий промежуток времени, а затем распространялся вновь.

Клинический осмотр: при осмотре слизистой рта на деснах верхней челюсти слева и на слизистой твердого неба в центре и слева имеются множественные язвы размером от 0,5 см до 1 см в диаметре с отеком и умеренной гиперемией по периферии. Язвенные элементы покрыты серо-желтым фибринозным налетом, при снятии которого шпателем обнажалась кровоточащая поверхность (рис. 1). На дорсальной поверхности языка, на ранее существовавших язвах, ближе к его кончику имеются опухолевидные образования багрово-вишневого цвета без ножки, без воспаления, тестоватой консистенции (рис. 2). Все манипуляции в полости рта были резко болезненными. У больной наблюдались обильная саливация, выраженный ихорозный запах изо рта. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, однако слегка болезненны при пальпации.

Рис. 1. Множественные язвы с отеком и умеренной гиперемией по периферии на деснах верхней челюсти и слизистой оболочке твердого неба.
Fig. 1. Multiple ulcers with edema and moderate hyperemia at the periphery found on the maxillary gingiva and hard palate mucosa.

Рис. 2. Опухолевидные образования на языке багрово-вишневого цвета без ножки, без воспаления, тестоватой консистенции.
Fig. 2. Crimson cherry non-pedunculated tumor-like masses on the tongue, with no inflammation, having a doughy consistency.

Результаты клинико-диагностического обследования. Клинический анализ крови: эритроциты – $4{,}42\times10^{12}$/л; гемоглобин – 138 г/л; лейкоциты – 9×10^{9}/л; палочкоядерные нейтрофилы – 3%; сегментоядерные нейтрофилы – 72%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 5%; моноциты – 1%; тромбоциты – 295×10^{9}/л; СОЭ – 12 мм/ч.

Клинический анализ мочи: плотность – 1,1; плоский эпителий – 1–2 в поле зрения; белок, эритроциты, бактерии – не обнаружены; глюкоза – 6,2 ммоль/л.

Электрокардиография: в пределах возрастной нормы.

Важно отметить, что больная не соблюдала регулярную гигиену полости рта, не пользовалась зубной щеткой, что весьма вредно для десен и зубов, так как при этом создаются условия для размножения анаэробной флоры под налетом, и углубление некротических изменений [5]. К этому следует добавить, что больные перестают регулярно принимать пищу из-за боли, что ведет к нарушению самоочищения зубного ряда и слизистой оболочки, а также к снижению общей сопротивляемости организма.

Для подтверждения диагноза большое значение имеет бактериоскопическое исследование десны. Материал методом соскоба необходимо получить с поверхности некротизированных десен, на границе со здоровой тканью [6].

В мазках при микроскопировании обнаруживается кокковая флора, но преобладают фузобактерии (веретенообразная палочка – sact. Fussiformis) и спирохеты (*Borellia Vincenti*).

Фузобактерии и спирохеты являются постоянными облигатами полости рта. При снижении защитных сил организма приобретают выраженную патогенность и усиленно размножаются, представляя на высоте процесса чистую культуру. Фузобактерии имеют веретенообразную форму, окрашиваются в темный сине-фиолетовый цвет.

Спирохеты имеют форму тонкой спирали с 3–4 завитками и окрашиваются также в сине-фиолетовый цвет.

При взятии анализа с язвы на слизистой полости рта у нашей больной фузоспириллы были обнаружены. На основании клинической картины и обнаружения фузоспирилл был поставлен диагноз: язвенно-некротический гингивит Венсана.

Дифференциальный диагноз при этом заболевании необходимо проводить с эрозивно-язвенными поражениями слизистой рта как при заболеваниях крови (лейкоз, агранулоцитоз), при которых решающее значение имеет обнаружение изменений в периферической крови, так и со специфическими поражениями слизистой рта при ВИЧ-инфекции, туберкулезе, травмах и онкологии.

Кроме язвенной, встречается и ложно-пленчатая или дифтероидная форма ангины Венсана (поражение миндалин). Процесс обычно локализуется только на миндалинах, где образуется толстая желтовато-серая пленка. Воспалительные явления по периферии отсутствуют. После отторжения пленки остаются грануляции, которые медленно эпителизируются. Пленчатая форма заболевания встречается реже, чем язвенная [4]. В редких случаях без лечения заболевание принимает затяжной характер, при этом первичные язвы эпителизируются, но длительное время сохраняется гнойно-некротический процесс по десневому краю некоторых или всех зубов.

Прогноз гингивита или стоматита Венсана благоприятный, хотя в некоторых случаях при отсутствии рациональной терапии болезнь затягивается и может продолжаться несколько месяцев, с регулярными обострениями.

В настоящее время быстрое излечение всех форм стоматита Венсана достигается применением антибиотиков (бензилпенициллин, доксициклин). Рекомендуется назначать витамины (С и В), антисептические полоскания для полости рта, протеолитические ферменты (трипсин, лизоамидаза и др.), кератопластические средства [5, 6].

После исчезновения островоспалительных явлений необходимо провести тщательную санацию полости рта, удаление наддесневых и поддесневых зубных отложений, провести лечение кариозных зубов, рациональное протезирование. Рекомендовать пациентам лечебно-оздоровительный режим ухода за слизистой полости рта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *Машкилейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Медицина, 1984.*
   [Mashkileison A.L. Zabolevaniia slizistoi obolochki polosti rta i gub. Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian).]
2. *Хемецкая Т.Н. Диагностика и лечение язвенно-некротического гингивита Венсана: методическое пособие. М., 1993.*
   [Khemetskaia T.N. Diagnostika i lechenie iazvenno-nekroticheskogo gingivita Vensana: metodicheskoe posobie. Moscow, 1993 (in Russian).]
3. *Роберт П. Лангле, Крейг С. Миллер. Атлас заболеваний полости рта. 3-е издание. М.: Геотар-Медиа, 2008.*
   [Robert P. Langle, Kreig S. Miller. Atlas zabolevanii polosti rta. 3-e izdanie. Moscow: Geotar-Media, 2008 (in Russian).]
4. *Луцкая И.К. Болезни пародонта. М.: Медицинская литература, 2010. С. 69–71.*
   [Lutskaia I.K. Bolezni parodonta. Moscow: Meditsinskaia literatura, 2010. P. 69–71 (in Russian).]

5. *Борк, Бургдорф, Хеде. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика, лечение. Атлас и руководство. М.: Медицинская литература, 2019.*
[Bork, Burgdorf, Khede. Bolezni slizistoi obolochki polosti rta i gub. Klinika, diagnostika, lechenie. Atlas i rukovodstvo. Moscow: Meditsinskaia literatura, 2019 (in Russian).]

6. *Аксамит Л.А., Цветкова А.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение. М.: Мед. Пресс. Информ, 2020.*
[Aksamit L.A., Tsvetkova A.A. Zabolevaniia slizistoi obolochki polosti rta. Sviaz' s obshchei patologiei. Diagnostika. Lechenie. Moscow: Med. Press. Inform, 2020 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Задионченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru
Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z777kat@inbox.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00062

Роль дефицита микроэлементов в снижении фертильности и развитии бесплодия (клиническая лекция)

В.В. Борисов

Российское общество урологов, Москва, Россия
vvb56@yandex.ru

Аннотация
Клиническая лекция является продолжением нашей работы, посвященной антиоксидантам и опубликованной в одном из предыдущих номеров журнала. В современных условиях эпидемии COVID-19 стремление бороться за сохранение жизни и здоровья человека с применением всех санитарно-противоэпидемических мер, совершенных диагностических и лечебных средств в отдаленной перспективе предполагает и сохранение фертильности населения, и позитивные решения демографических проблем государства. Яички – один из резервуаров, который удерживает вирус в мужском организме. Косвенным подтверждением этого является изменение уровня половых гормонов у перенесших COVID-19 по сравнению со здоровыми. Окислительный стресс, обусловливающий нарушения фертильности, в своей основе имеет дефицит антиоксидантов и микроэлементов. В лекции подробно рассмотрены роль микроэлементов – цинка и селена – в этих процессах и возможные пути их коррекции в условиях пандемии COVID-19.
Ключевые слова: микроэлементы, пандемия COVID-19, фертильность, половая конституция, гематотестикулярный барьер, дефицит цинка, дефицит селена, коррекция дефицита цинка и селена.
Для цитирования: Борисов В.В. Роль дефицита микроэлементов в снижении фертильности и развитии бесплодия (клиническая лекция). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 64–70. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00062

Role of trace mineral deficiencies in decreased fertility and infertility (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov

Russian Society of Urologists, Moscow, Russia
vvb56@yandex.ru

Abstract
The clinical lecture is a continuation of our report on antioxidants published in one of the preceding issues of the magazine. In the current context of COVID-19 epidemic, the efforts to struggle for preservation of human life and health using all possible sanitary and anti-epidemic (preventive) measures, as well as advanced diagnostic and therapeutic tools, imply fertility preservation in the population together with positive solutions to national demographic challenges in the long term. Testicles are one of the reservoirs for the virus in the male body. This is indirectly confirmed by the sex hormone level alterations in COVID-19 survivors compared to healthy people. Oxidative stress associated with impaired fertility results from antioxidant and trace mineral deficiency. The role of trace minerals, zinc and selenium, in these processes together with possible approaches to adjustment of their levels in the context of COVID-19 pandemic are discussed in detail.
Key words: trace minerals, COVID-19 pandemic, fertility, sexual constitution, blood–testis barrier, zinc deficiency, selenium deficiency, treatment of zinc and selenium deficiency.
For citation: Borisov V.V. Role of trace mineral deficiencies in decreased fertility and infertility (clinical lecture). Clinical review for general practice. 2021; 4: 64–70. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00062

Данная клиническая лекция является естественным продолжением нашей работы, посвященной антиоксидантам и опубликованной в одном из предыдущих номеров журнала. Тревогу за будущее человечества вызывает ухудшение здоровья мужчин. Так, к примеру, прослеживается связь между низким качеством спермы и вероятностью сахарного диабета, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Свою пагубную роль играет и продолжающаяся пандемия COVID-19. В последние годы у мужчин отмечено резкое падение уровня тестостерона. Если брать за основу нормальный уровень тестостерона от 13 до 33 нмоль/л, у мужчин с сильной половой конституцией он будет оставаться в этих пределах и в возрасте старше 80 лет. У мужчин со средней половой конституцией нижний порог будет пройден уже к 65 годам, при изначально низкой половой конституции дефицит тестостерона может дать знать о себе уже к 45 годам.

В современных условиях эпидемии COVID-19 стремление бороться за сохранение жизни и здоровья человека с применением всех санитарно-противоэпидемических мер, совершенных диагностических и лечебных средств в отдаленной перспективе предполагает и сохранение фертильности населения, и позитивные решения демографических проблем государства. За последние годы было проведено немало исследований, касающихся особенностей функционирования различных генов и содержания определенных белков в зависимости от тканей. Так, при сравнении человеческих тканей по уровню белка ACE2 (ангиотензинпревра-

щающий фермент 2), кроме легких и почек, его много в яичках, а в яичниках его почти нет. Это дает основание полагать, что именно яички и есть один из резервуаров, который удерживает вирус в мужском организме. Правда, чтобы утверждать это с полной уверенностью, нужно убедиться, что SARS-CoV-2 действительно проникает в ткани яичек и размножается там. Известно, что у некоторых мужчин с COVID-19 менялся уровень половых гормонов по сравнению со здоровыми ровесниками, т.е. болезнь как-то влияла на яички, что является косвенным свидетельством действия вируса. При подтверждении этого остается понять, как удалить оттуда вирус – разумеется, с наименьшими потерями для мужского организма.

Многие недавние исследования действительно подтвердили, что COVID-19 является гендерно зависимым заболеванием и большая часть пациентов с тяжелым течением инфекции – мужчины. Изучение механизма проникновения вируса в клетку показало, что он может оказывать глубокое повреждающее действие на клетки репродуктивной системы и отсроченно приводить к нарушению репродуктивной функции у молодых мужчин и подростков. Новая коронавирусная инфекция поражает репродуктивные органы и может приводить к бесплодию. Об этом заявил главный внештатный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью, академик О.И. Аполихин на Всероссийском научно-практическом форуме «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 11 июня 2020 г. Исследование медицинского факультета университета Падмы (Италия) описывает механизм крайне негативного воздействия вируса на ангиотензинпревращающий фермент 2, который высоко экспрессируется в ткани яичек и обеспечивает формирование очень плотных контактов между клетками сперматогенного эпителия, что зависит от возраста и уменьшается со временем.

Это означает, что одной из главных мишеней SARS-CoV-2 в части отсроченных последствий в виде нарушения репродуктивной функции могут являться молодые мужчины и подростки, так как данный фермент встречается, прежде всего, в клетках молодой репродуктивной системы. Сейчас большинство представителей этой группы пациентов переносят заболевание в бессимптомной или легкой форме. Повреждающее воздействие вируса у бессимптомных носителей может быть не менее существенным, чем у перенесших заболевание. Опасность в том, что нарушение функции гематотестикулярного барьера может вызвать аутоиммунные поражения яичек и без выраженной симптоматики орхита. Не имея видимых признаков заболевания, жалоб, боли, но, став взрослым и решив создать семью, мужчина может не понять причину своего бесплодия [1].

Известно, что сперма взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонную кислоту, фруктозу, белки, всего более 80 компонентов. Высокое содержание цинка в сперме, сперматозоидах, секрете и ткани простаты до недавнего времени оставалось до конца не выясненным. Изучению влияния микроэлементов на здоровье человека в последние годы уделяется большое внимание. Это связано со значительной (до 70%) распространенностью их дефицита среди всех групп населения, а также чувствительностью органов и систем человека к их недостатку, доступностью клинико-эпидемиологической диагностики дефицитных состояний и наличием эффективных методов и средств коррекции. Примером являются такие элементы, как цинк и селен, не обладающие способностью накапливаться в организме.

Роль цинка и его дефицита в фертильности и ее нарушениях

Незаменимость цинка для роста и развития живого организма была доказана J. Raulin еще в 1869 г. Понимание физиологического значения цинка стало возможно всего около 100 лет назад, что было обусловлено развитием биохимии. Однако клинические проявления алиментарного дефицита цинка у человека были описаны только в 1961 г. A.S. Prasad. Биологическое значение цинка обусловлено, главным образом, его участием во многих ферментных системах. К настоящему времени идентифицированы около 300 ферментов, представляющих более 50 различных групп, нуждающихся в цинке для выполнения своих функций и обеспечивающих различные физиологические процессы [2]. Имеющиеся сегодня данные позволяют говорить о многообразии роли цинка в нормальной работе органов и систем человека. Он участвует в делении клеток, выработке тестостерона и т.п. Следует отметить, что соединения цинка с аминокислотами обладают большей биодоступностью.

Высока роль цинка в обеспечении репродуктивной функции. Ионы цинка начинают проникать в сперматозоиды на завершающих этапах сперматогенеза. Дополнительно цинк поступает в сперматозоид при эякуляции. Цинк формирует «мостики» с гистидином и цистеином, стабилизируя хроматин. Высокие концентрации цинка обнаружены в акросоме, в составе цинксодержащих металлопротеаз, которые обеспечивают конверсию проакросина в акросин. Цинк, связанный с липопротеинами, содержится в мембранах сперматозоидов, выполняя мембранстабилизирующую функцию. Одна из трех изоформ супероксиддисмутазы, важного компонента антиоксидантной защиты, – цинксодержащая металлопротеаза [3]. Другой цинксодержащий фермент – сорбитол дегидрогеназа – участвует в энергетическом обеспечении подвижности сперматозоидов [4]. Высока роль цинка в поддержании генетической стабильности клетки. На сегодняшний день в человеческом геноме выявлены 1684 цинксодержащих протеина [5]. Выделяют три группы ДНК-связывающих белков, содержащих цинк: цинковые «пальцы», цинковые «пучки» и цинковые «завитки» [6].

Цинк принимает участие в антиоксидантной защите организма. В исследовании J. Wu и соавт. (2015 г.) [7]

in vitro проводилась обработка спермы раствором перекиси водорода. После данного воздействия отмечалось снижение подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, а также выявлялась фрагментация ДНК сперматозоидов. Добавление цинка существенно снижало степень выраженности данных изменений, что доказывает его защитный эффект при оксидативном стрессе. В исследовании H. Guidobaldi и соавт. (2017 г.) [8] экспериментальным путем была доказана роль цинка в обеспечении хеморепульсии (процесс обратный хемотаксису). Результаты этой работы позволяют предположить, что градиент концентрации цинка – важный фактор, который указывает вектор движения сперматозоидов (из зоны большей концентрации цинка в область меньшей), хотя данная гипотеза требует подтверждения.

Данные о значении цинка в различных физиологических процессах способствовали появлению исследований, которые оценили возможность его клинического применения. A. Omu и соавт. (2008 г.) провел исследование, в которое были включены 45 пациентов с астенозооспермией. Пациенты основной группы были рандомизированы на четыре подгруппы. Пациентам 1-й подгруппы назначались препараты цинка, 2-й – цинк и витамин Е, 3-й – цинк и витамин С, 4-й – цинк, а также витамины Е и С в течение 3 мес. Исследовали уровень малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, общую антиоксидантную способность, количество антиспермальных антител и индекс фрагментации ДНК. По сравнению с контрольной группой цинк способствовал снижению оксидативного стресса, фрагментации ДНК. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод о том, что цинк предотвращает оксидативный стресс, апоптоз и фрагментацию ДНК. F. Giacone и соавт. (2017 г.) [9] включили в исследование 24 пациента, которые принимали комбинированный препарат, содержащий цинк, D-аспаргиновую кислоту и коэнзим Q10. Авторами было отмечено статистически достоверное повышение подвижности сперматозоидов, но не выявлено снижение уровня фрагментации ДНК. R. Talevi и соавт. (2013 г.) [10] при исследовании 44 пациентов (22 с нормоспермией и 20 с олигоспермией) выявлен прямой протективный эффект препарата, содержащего цинк, D-аспаргиновую кислоту и коэнзим Q10, при оксидативном стрессе. D. Goodarzi и соавт. (2013 г.) [11] оценена клиническая эффективность сульфата цинка у пациентов с хроническим простатитом, которая была оценена с помощью опросника NIH-CPSI. В исследовании приняли участие 120 пациентов с хроническим простатитом категории III A по классификации NIH, которым назначалась 1 капсула цинка сульфата 220 мг перорально в течение 12 нед. Выявлено достоверное снижение общего балла и балла по шкале боли. В работе V. Ann и соавт. [12] подтверждено снижение уровня фрагментации ДНК размороженных после криоконсервации сперматозоидов при их обработке наночастицами с содержанием цинка. При этом токсического влияния на сперматозоиды не обнаружено.

Цинксодержащие ферменты делятся на 2 группы в зависимости от связи между металлом и белком: металлоферменты, где цинк прочно связан с белком, и металлоферментные комплексы, выполняющие структурную, каталитическую и регуляторную функции. Цинк является единственным металлом, представленным в каждом классе ферментов, и не может быть заменен никаким другим металлом. Он катализирует многочисленные реакции, входит в состав более 20 ферментов: альдолаза, карбоангидраза, аминолевулет-дегидратаза; фосфотрансфераз (более 10 ферментов) – это тимидинкиназы, нуклеотидилтрансферазы, РНК- и ДНК-полимеразы. Цинк необходим для всех процессов, связанных с усиленным клеточным делением (рост, заживление ран, сперматогенез), активно участвует в метаболизме нуклеиновых кислот и синтезе белков. Он имеет ключевое значение для мужской репродуктивной системы:

- участвует в сперматогенезе;
- участвует в синтезе тестостерона;
- входит в состав фермента алкогольдегидрогеназы, которая окисляет и обезвреживает алкоголь;
- входит в состав супероксиддисмутазы, нейтрализующей избыток активных форм кислорода;
- отвечает за сохранность генов в процессе сперматогенеза;
- обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов;
- обеспечивает оптимальную консистенцию спермоплазмы.

Участие цинка в физиологических и патофизиологических процессах во многом зависит от его содержания в организме. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [13], баланс цинка для человека составляет:

- поступление с пищей – 13 мг;
- вдыхание с воздухом – менее 0,1 мг;
- выделение с калом – 11 мг;
- выделение с мочой – 0,5 мг;
- выделение с потом – 0,78 мг;
- при каждой эякуляции организм мужчины теряет 1–3 мг цинка.

Общее содержание цинка в организме 2300 мг, в мягких тканях – 1800 мг. Цинк обнаружен во всех клетках и органах, но его содержание в них различное. Распределение его в органах и тканях связано со значением этого элемента для специфической деятельности данного органа. Наиболее богаты цинком гипофиз, сетчатка глаза, предстательная железа (более 150 мг); в печени, почках, мышцах, волосах, костной ткани – более 100 мг. Из металлов, содержащихся в головном мозге, цинк и железо присутствуют в наибольшем количестве, индекс цинк/железо равен 1, в других органах это соотношение значительно ниже.

Концентрация цинка в сыворотке крови взрослого человека – 10,7–22,9 мкмоль/л в связанном с белками состоянии. Циркадные колебания концентрации цинка в сыворотке крови имеют пики в 9 ч утра и в 6 ч вечера.

Концентрация цинка в плазме крови равна приблизительно 100 мкг/100 мл и зависит от пола (у мужчин больше, чем у женщин), возраста (увеличивается в периоде интенсивного роста), от наличия беременности, от времени дня (больше утром).

По данным ВОЗ, потребность в цинке взрослого человека составляет 15 мг/сут. Обеспеченность цинком в значительной мере зависит от содержания животного белка в пище. Из смешанных рационов усваивается всего 10–30% цинка. Уровень цинка в высокобелковой диете может превышать его содержание в низкобелковой в 2–3 раза. Из продуктов, содержащих животные белки, всасывается до 60% цинка. Уменьшение количества белка в пище отрицательно влияет на обмен цинка, даже при достаточном поступлении его с пищевыми продуктами. Низкобелковый рацион не только снижает всасывание цинка, но и увеличивает выведение эндогенного цинка. Причиной снижения уровня микроэлемента может быть пониженный синтез или увеличенный распад связывающих его белков в клетках или уменьшение поступления в клетку комплекса цинк-аминокислоты. Поэтому дефицит цинка на фоне низкобелкового питания особенно неблагоприятен.

Избыток белков в пище также отрицательно влияет на баланс цинка. На всасывание цинка влияет и аминокислотный состав пищи. Триптофан, глютамин не влияют на абсорбцию, а гистидин, лизин, цистин, являясь естественными хелатными комплексами, значительно увеличивают ее. Жиры, присутствующие в пище ее снижают. Наиболее богаты цинком продукты животного происхождения – говядина, баранина, много его в мясе кур, куриных яйцах, молоке, рыбе, морепродуктах. В продуктах растительного происхождения его тоже достаточно (бобовые, злаковые, ягоды, орехи, грибы, лекарственные растения), но из них он усваивается гораздо хуже, так как прочно связан хелатными связями с растительными белками – фитатами и образует трудно растворимые комплексы. Поскольку уровень цинка в семенной плазме при бесплодии был значительно ниже, чем у здоровых, лекарственные добавки с цинком могут значительно повысить качество эякулята бесплодных мужчин.

Цинк активирует группы гидрохинона и создает естественную защиту от супероксида – побочного продукта дыхания клетки, который повреждает собственные протеины и липиды. Только гидрохинон способен разрушать супероксид. Однако если цинк и гидрохинон объединяются, создается комплекс, который защищает организм от процессов деградации, вызванных окислением, оказывая антиоксидантное действие – супероксид может метаболизироваться и предотвращать окислительный стресс. Дефицит цинка способствует дисрегуляции артериального давления, понимание его специфических механизмов может создать важные перспективы эффективного лечения артериальной гипертензии при хронических заболеваниях [14].

Цинк определяет биологическую активность Тималина – гормона Тимуса, который отвечает за цитотоксичность Т-лимфоцитов и синтез ими цитокинов. При дефиците цинка возникает дисбаланс между субпопуляциями Т-хелперов, снижается синтез интерлейкина-2 и γ-интерферона и ослабевает активность естественных клеток-киллеров. Цинк – компонент ретинолпереносящего белка. Он вместе с витаминами А и С препятствует иммунодефициту, стимулирует синтез антител и оказывает противовирусное действие.

Наиболее чувствительными к потере цинка являются клетки, которые в физиологических условиях подвергаются быстрому обмену и частой пролиферации. Следовательно, патологические последствия дефицита цинка доминируют в этих тканях. Это в первую очередь относится к иммунной системе, эмбриональному развитию и репродуктивной системе у взрослых. Дефицит цинка может развиваться вследствие недостаточного поступления с пищей, повышенной потребности в нем или повышенной экскреции, генетических причин.

Дефицит цинка влияет на центральную и периферическую нервную систему. Расстройства проявляются поведенческими нарушениями, эмоциональной неустойчивостью, снижением способности к обучению, снижению памяти и периферическими нейропатиями, что объясняется аномальными функциями богатых цинком структур гиппокампа. Кроме того, ионы цинка играют важную роль в метаболизме гормонов (в том числе половых). Например, при лечении пациентов с задержкой полового развития и низкорослостью, клинический эффект цинка проявился в статистически значимом ускорении роста, снижении степени дефицита роста. Анализ изменения уровней гонадотропных и половых гормонов в случае задержки полового развития при нормальном росте выявил статистически значимое увеличение концентрации лютеинизирующего гормона у пациентов, получавших препараты цинка. Содержание этого элемента в сперматозоидах очень высокое и составляет 1900 мкг/г. Считается, что именно сперматозоиды являются носителями запаса цинка, необходимого для нормального течения всех фаз дробления оплодотворенной яйцеклетки, вплоть до ее фиксации в полости матки [15]. Физиологическая роль цинка, содержащегося в секрете простаты, заключается в реализации механизмов разобщения головки и хвоста сперматозоидов, а также способности хроматина к деконденсации.

Известно, что предстательная железа наиболее богата цинком и накапливает его. Количество цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в ткани других органов. Максимальная концентрация цинка в ее периферической зоне, минимальная – в центральной. Ее антибактериальная защита связана с наличием свободного цинка (простатический антибактериальный фактор – цинк-пептидный комплекс). При бактериальном простатите отмечается снижение уровня цинка, который мало изменяется на фоне перорального приема этого микроэлемента. В противоположность этому, при абактериальном простатите наблюдается восстановление уровня цинка при его экзогенном поступлении. На

фоне хронического простатита отмечается достоверное снижение уровня лимонной кислоты.

Развитие цинк-дефицитных состояний традиционно связывают с особенностями питания, дефицитом микроэлемента в рационе [16]. Однако некоторые авторы считают, что местные геохимические условия оказывают более значительное воздействие на интенсивность накопления цинка в организме, чем тип питания, например повышенное содержание железа – антагониста цинка, в питьевой воде. Наиболее частыми причинами недостаточности цинка у взрослых являются: заболевания кишечника, печени и почек, хронический стресс, курение, злоупотребление алкоголем, наркомании, прием противозачаточных средств, стероидов, антацидов, антигистаминных средств, тетрациклина, изониазида, лучевая терапия, производственные и бытовые интоксикации свинцом, кадмием, ртутью, оловом, медью, железом, кальцием, неадекватное питание (вегетарианство, неполноценное белковое питание), воздействие ионизирующей радиации. В настоящее время дефицит потребления цинка отмечен практически во всех регионах нашей страны. Уровень транспортных белков для цинка максимален в молодом возрасте. С возрастом содержание цинка в тканях снижается.

Исследования показывают, что 30% здоровых женщин старше 50 лет имеют дефицит цинка, являющегося компонентом более 300 ферментов. По последним данным дефицит цинка есть у 30–40% россиян. Среди людей, страдающих сахарным диабетом, ожирением, частыми простудами и хроническими болезнями легких, печени или злоупотребляющих алкоголем, дефицит цинка и селена наблюдается у 60–80%. Один из ферментов – супероксиддесмутаза активно участвует в регуляции перекисного окисления липидов. Цинк входит в состав генетического аппарата клетки, представляя около 100 цинксодержащих нуклеопротеидов, необходим для роста и деления всех клеток организма, процессов регенерации, а также входит в структуру рецепторов эстрогенов, регулируя, таким образом, все эстрогензависимые процессы.

Систематически изучали PubMed, EMBASE, Science Direct / Elsevier, CNKI и Cochrane Library для выявления исследований, которые позволили выявить взаимосвязь между цинком в семенной плазме и мужским бесплодием, а также уточнить влияние добавок цинка на параметры спермы. Было установлено двадцать исследований, в том числе у 2600 пациентов и 867 случаев контроля. Результаты метаанализа показали, что концентрация цинка в семенной плазме у бесплодных мужчин была значительно ниже, чем при фертильном контроле. Добавки цинка значительно увеличивали объем эякулята, подвижность сперматозоидов и процент нормальной морфологии сперматозоидов. Поскольку уровень цинка в семенной плазме бесплодных мужчин был значительно ниже, чем у здоровых мужчин, лекарственные добавки с цинком могут значительно повысить качество эякулята бесплодных мужчин.

Роль селена в обеспечении фертильности и значение его дефицита

Одним из основных естественных антиоксидантов является селен. Согласно Европейским рекомендациям [13] по применению витаминов и минералов, суточная потребность взрослого человека в селене составляет примерно 65 мкг, а его оптимальная концентрация в сыворотке крови – 115–120 мкг/л. Главным источником Se в питании в нашей стране являются зерновые, особенно пшеница. В Российской Федерации крайне низкие уровни Se в почвах отмечаются в Забайкалье и Иркутской области. Для значительного числа других регионов России и СНГ (Ленинградская, Псковская, Новгородская, Калужская, Брянская, Ярославская области, Поволжье, Алтайский край) характерен «субоптимальный» статус Se, не сопровождающийся дефицитом, но способный привести к снижению общей противоинфекционной, противоопухолевой резистентности организма, его устойчивости к стрессам.

В ряде регионов страны недостаточность селена, помимо природных факторов, связана с экологическими факторами. Селен является одним из важных непрямых антиоксидантов, т.е. агентом, способствующим детоксикации реакционноспособных производных кислорода в организме. Селен участвует в окислительно-восстановительных процессах, в синтезе функциональных специфических белков, в обмене жиров и углеводов, в детоксикации тяжелых металлов, оказывает антиоксидантное и радиопротекторное действие. Селен является антипролиферативным агентом, который рассматривается как онкопротектор, в том числе в отношении рака предстательной железы. Селен в виде селенпротеина входит в состав капсулы сперматозоида и несет ответственность за сохранность целостности жгутиков и таким образом за подвижность сперматозоидов.

Частью глютатионпероксидазы является селен, который защищает клеточные мембраны от повреждения свободными радикалами, и является важнейшим онкопротектором. Селен необходим для нормального течения беременности. Добавление селена положительно влияет на клинический и метаболический профили беременных женщин из группы риска по внутриутробной задержке роста плода, связанного с нарушением кровотока в маточных артериях, подтвержденного результатами УЗ-допплерографии [17]. Плацентарный окислительный стресс способствует неудачной беременности. Селен оказывает положительное влияние на жизнеспособность и миграционную активность трофобластных клеток (основной клеточный тип плаценты) под воздействием гипоксии. Поэтому Селен может использоваться в репродуктивной медицине, включая лечение бесплодия. У женщин глутатионпероксидаза важна для формирования яйцеклетки, так как способствует нормальному протеканию процесса овуляции, и, в частности, нормализации физиологической атрезии фолликулов. После оплодотворения этот фермент необходим для формирования ядра ооцита.

У женщин с высоким потреблением дополнительного селена (>20 мкг/г) на 30% ниже риск развития рака яичников, по сравнению с теми, кто не потребляет достаточно селена. Германия обладает 15-летним опытом применения селена в радиационной онкологии. Относительный дефицит селена в крови был обнаружен у большинства онкологических пациентов (в том числе карцинома матки, рак прямой кишки, рак предстательной железы). Добавление дополнительного селена к терапии онкологических пациентов уменьшило диарею, предотвращало агевзию (потерю вкуса) и дисфагию (расстройство акта глотания), которые развивались при радиотерапии. Однако следует подчеркнуть, что, к сожалению, 80% населения нашей страны сегодня обеспечены селеном значительно ниже оптимальной необходимости, тогда как в Финляндии после проведения «селенизации» населения онкологическая заболеваемость уменьшилась в 1,8 раза.

Ионы селена являются кофактором ферментной системы глутатионпероксидазы, которая разлагает перекись водорода за счет одновременного окисления восстановленного глутатиона. Он важен для сосудов, зрения, иммунитета, сердца и способствует профилактике бесплодия и рака простаты. Обсервационные исследования показали, что повышенные уровни селена в сыворотке крови связаны со снижением риска рака простаты. В результате поиска литературы в PubMed и Embase, Medline и Кохрановской библиотеке вплоть до сентября 2016 г. определены для анализа 17 исследований (около 35 тыс. пациентов). Метаанализ был проведен по результатам этих исследований, чтобы изучить связь между уровнем селена в сыворотке крови и риском развития рака простаты. Метаанализ показал обратную зависимость между уровнем селена в сыворотке крови и риском рака простаты [17].

Сегодня в условиях пандемии уточнена важная роль микроэлементов в работе иммунной системы и защите от вирусов, в частности тяжести течения COVID-19. Прямое противовирусное действие цинка, в том числе и против коронавируса, неплохо изучено. Он угнетает размножение (репликацию) вируса в клетке. Кроме того, цинк усиливает иммунитет, влияя на большинство звеньев иммунной системы. Пожилые люди и пациенты, страдающие сахарным диабетом, в группе риска заражения SARS-CoV-2. Один из лабораторных симптомов возникшего заболевания – усиленное выведение из организма цинка – активного «участника» иммунитета. Цинк ингибирует активность РНК-полимеразы коронавируса и артеривируса (EAV) in vitro, а ионофоры цинка блокируют репликацию этих вирусов в культуре клеток [18]. Кроме того, низкий уровень цинка может быть фактором риска развития пневмонии у пожилых людей. Прием цинка может снизить не только количество и продолжительность эпизодов пневмонии, общее количество и продолжительность применения антибиотиков, но и смертность от всех причин у пожилых [19].

Селен тоже может влиять на иммунитет, в том числе и на врожденный, играющий большую роль при

COVID-19. Он защищает легкие и вместе с цинком важен для ослабления воспалительной реакции. Хорошо известно, какую негативную роль избыточное воспаление играет при коронавирусной инфекции: цитокиновый шторм – главный фактор ее тяжелого течения. И, возможно, в его ослаблении селен играет существенную роль. С учетом дефицита рассмотренных микроэлементов и антиоксидантов Селцинк Плюс и другие препараты можно применять, но не дольше 3 мес и в умеренных дозах. Для цинка это 5–10 мг/сут, для селена – 50 мкг/сут. При серьезном дефиците прием нужен дольше, а дозы – больше. Для цинка это 80 мг/сут, для селена – 100–200 мкг/сут. При заражении коронавирусом такие дозы можно применять в течение 3 нед – это поможет в лечении. Не следует забывать о правильном питании с достаточным количеством пищи, богатой этими веществами, многие продукты (например, яйца) одновременно содержат много и цинка, и селена [20].

Заключение

Исследования показали, что для эффективного проявления свойств микроэлементов, как и протективных и антиоксидантных свойств витаминов, особенно в условиях оксидативного стресса и пандемии COVID-19, необходимы определенные строго сбалансированные дозы. На протяжении более 15 лет мы наблюдаем это, применяя препарат Селцинк Плюс. Оценивая эффективность препарата Селцинк Плюс как иллюстрации оптимального соотношения селена, цинка и витаминов, дополнительного источника необходимых минералов и витаминов, необходимо подчеркнуть, что и его следует рассматривать лишь как часть лекарственной терапии, а не ее самостоятельный элемент. Позитивная роль комплексных лекарственных препаратов, подобных Селцинку Плюс, доказывает, что преодоление и профилактика субфертильности возможны, но требуют комплексного подхода и не только лекарственной терапии, но, во многом, и других факторов, способных улучшить демографическую ситуацию в обществе. Нет сомнения в том, что такой комплексный подход в общегосударственном масштабе требует дальнейшего пристального изучения и совершенствования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *Pan F, Xiao X, Guo J et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome- coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Fertil Steril 2020; 113 (6): 1135–9.*
2. *Додсон Р., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. М.: Мир, 1991. С. 543.*
   [Dodson R., Elliot U., Dzhons K. Spravochnik biokhimika. Moscow: Mir, 1991. P. 543. (in Russian).]
3. *Kerns K, Zigo M, Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. Int J Moleculas Scien 2018; 19: 4097. DOI: 10.3390/ijms19124097*
4. *Dhanda OP, Rao BR, Razdan MN. Sorbitol dehydrogenase and hyaluronidase activity in buffalo semen. Indian J Exp Biol 1981; 19: 286.*
5. *Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. J Proteome Res 2006; 5: 196–201.*
6. *Vallee BL, Coleman JE, Auld DS. Zinc fingers, zinc clusters, and zinc twists in DNA-binding protein domains. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 999–1003.*
7. *Wu J, Wu S, Xie Y et al. Zinc protects sperm from being damaged by reactive oxygen species in assisted reproduction techniques. Reprod Biomed Online 2015; 30 (4): 334–9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.12.008*
8. *Guidobaldi HA, Cubilla M, Moreno A et al. Sperm chemorepulsion, a supplementary mechanism to regulate fertilization. Human reproduction 2017: 1–14. DOI: 10.1093/dex232*
9. *Giacone F, Condorelli RA, Mongioì LM et al. In vitro effects of zinc, D-aspartic acid, and coenzyme-Q10 on sperm function. Endocrine 2017; 56 (2): 408–15. DOI: 10.1007/s12020-016-1013-7*
10. *Talevi R, Barbato V, Fiorentino I et al. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 81. DOI: 10.1186/1477-7827-11-81*
11. *Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR et al. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. Indonesian J Int Med 2013; 45 (4): 259–2.*
12. *Ann VI, Sandhya K, Ramya N et al. Supplementing zinc oxide nanoparticles to cryopreservation medium minimizes the freeze-thaw-induced damage to spermatozoa. Biochem Biophys Res Commun 2017; 494 (3–4): 656–62. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.112*
13. *Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labeling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions. Official J Eur Union 2008; 285 (9): 1–4.*
14. *Zinc deficiency may play a role in high blood pressure. Science Daily, 2019.*
15. *Zini A, Garrels K, Phang D. Antioxidant activity in the semen of fertile and infertile men. Urology 2000; 55: 922–6.*
16. *Коровина Н.А. Профилактика рахита у детей: применение кальция. Лечащий врач. 2004; 1: 56–8.*
    [Korovina N.A. Profilaktika rakhita u detei: primenenie kal'tsiia. Lechashchii vrach. 2004; 1: 56–8 (in Russian).]
17. *http://www.selzink.ru/*
18. *Aartjan J W te Velthuis et al. Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog 2010; 6 (11): e1001176.*
19. *Junaidah BB, Davidson HH, Simin NM. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? Nutr Rev 2010; 68 (1): 30–7.*
20. *https://www.sechenov.ru/pressroom/news/tsink-selen-i-vitamin-d-kak-zashchishchatsya-ot-covid-19/.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Борисов Владимир Викторович – уролог, д-р мед. наук, проф., член Президиума, Почетный член Российского общества урологов, действительный член Европейской ассоциации урологов. E-mail: vvb56@yandex.ru
Vladimir V. Borisov – D. Sci. (Med.), Prof., Urologist, Russian Society of Urologists. E-mail: vvb56@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.05.2021

DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00063

Диагностика стоматологических заболеваний у пациентов с хронической почечной недостаточностью

И.К. Луцкая

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
lutskaja@mail.ru

Аннотация

Хроническая почечная недостаточность приводит к серьезному нарушению обменных процессов, которые способствуют поражению внутренних органов и тканей организма, в том числе слизистой оболочки полости рта. Длительно протекающее заболевание ограничивает активность пациента, вследствие чего ухудшается гигиеническое состояние полости рта. Накопление зубных отложений вызывает воспаление в десне и сопровождает развитие элементов поражения в различных областях слизистой оболочки. Высыпания приобретают длительный хронический характер и доставляют беспокойство пациенту. Ярким проявлением нарушения свертываемости крови служит кровоточивость десны непосредственно во время процедуры гемодиализа. Проведенные исследования позволили разработать рекомендации по стоматологическому обслуживанию пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, заболевания слизистой оболочки полости рта, слизистая оболочка полости рта.

Для цитирования: Луцкая И.К. Диагностика стоматологических заболеваний у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 71–78. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00063

Diagnosis of oral disorders in patients with chronic kidney disease

Irina K. Lutskaya

Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Belarus
lutskaja@mail.ru

Abstract

Chronic kidney disease results in severe disruptions to metabolic pathways, which contributes to tissue and organ damage, including damage to oral mucosa. A long-term condition limits the patient's activity, which results in poor oral hygiene. Accumulation of dental plaque causes inflammation of the gums and follows the development of lesions in various areas of mucous membrane. Raches become long-lasting (chronic) and bother the patient. Bleeding gums immediately during hemodialysis is a clear manifestation of coagulation disorders. The research made it possible to develop guidelines on dental care in patients with CKD.

Key words: CKD, hemodialysis, oral mucosal disorders, oral mucosa.

For citation: Lutskaya I.K. Diagnosis of oral disorders in patients with chronic kidney disease. Clinical review for general practice. 2021; 4: 71–78. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00063

Специалистам в области здравоохранения хорошо известно, что заболевания внутренних органов и систем сопровождаются изменениями в тканях ротовой полости [1, 2]. В одних случаях они предшествуют основным симптомам, в других – протекают параллельно. На фоне общей патологии развивающиеся поражения различных отделов челюстно-лицевой области усугубляют течение основного заболевания.

Среди распространенных соматических заболеваний особое место занимает патология почек: на фоне первичных и вторичных поражений мочевыводящей системы развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), оказывающая негативное воздействие на жизнедеятельность других органов человека. Современные методы лечения существенно продлевают жизнь пациента, однако при этом появляется наслоение возрастных и патологических изменений в организме [3, 4]. Свою картину привносят побочные действия лекарственных средств.

По данным литературы, наиболее частыми причинами ХПН являются: первичные заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, интерстициальный нефрит); обменные заболевания (сахарный диабет 1 и 2-го типов, подагра); хронические персистирующие инфекции (вирусный гепатит, туберкулез, гнойные заболевания легких и бронхов, костей, ВИЧ); сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов почек, стеноз почечных сосудов); системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, различные васкулиты); урологические заболевания с обструкцией мочевыводящих путей, в том числе наследственные (патология предстательной железы, опухоли, камни, кисты); лекарственные поражения почек [5].

Чаще всего болезнь прогрессирует скрыто, без видимых клинических симптомов, и лишь на поздней стадии появляются яркие ее признаки: резкое повышение азотистых шлаков в крови, сопровождающееся тошнотой,

рвотой, запахом мочевины изо рта, нарушением функций кроветворной, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем. Помимо этих внешних симптомов наблюдаются повышение артериального давления, развитие анемии (снижение уровня гемоглобина), другие изменения в общем анализе мочи и биохимическом анализе крови [6].

Для пациентов с ХПН на терминальных стадиях жизненно необходимой, длительной медицинской процедурой в условиях специального отделения является гемодиализ [4]. Так, в Беларуси в настоящее время функционируют 26 отделений гемодиализа, имеющих 212 диализных мест, большинство из которых работает в три и четыре смены.

Стоматологические обследования пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, показали высокую поражаемость кариесом у этих пациентов, что можно объяснить нарушением функции слюнных желез, фосфорно-кальциевого обмена и понижением иммунологического статуса [7, 8].

С другой стороны, длительная терапия пациентов при стационарном лечении неблагоприятно влияет на проведение полноценных мероприятий по гигиене полости рта и вследствие этого на состояние тканей пародонта, слизистой оболочки полости рта (СОПР) и твердых тканей зубов [9, 10].

В литературе содержатся сведения об изменениях СОПР у таких пациентов. Определенную роль в их реабилитации может сыграть врач-стоматолог, обеспечив комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

В соответствии с изложенными данными целью настоящего исследования явилась оценка стоматологического статуса пациентов, находящихся на гемодиализе, и разработка рекомендаций по их стоматологическому обслуживанию.

Материал и методы

Полное стоматологическое обследование (внешний осмотр, оценка состояния твердых тканей зубов и мягких тканей полости рта) проведено у 120 человек от 19 до 60 лет. Основную группу составили 60 пациентов с терминальной стадией ХПН, которые находятся на постоянной заместительной терапии в отделении гемодиализа (27 мужчин и 33 женщины). Первую группу сравнения представляли практически здоровые врачи-стоматологи (7 мужчин и 23 женщины). Во вторую группу вошли пациенты с ХПН (11 женщин и 19 мужчин).

Проведено обучение и контроль качества индивидуальной гигиены полости рта у 30 пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе (основная группа), и 30 врачей (группа сравнения).

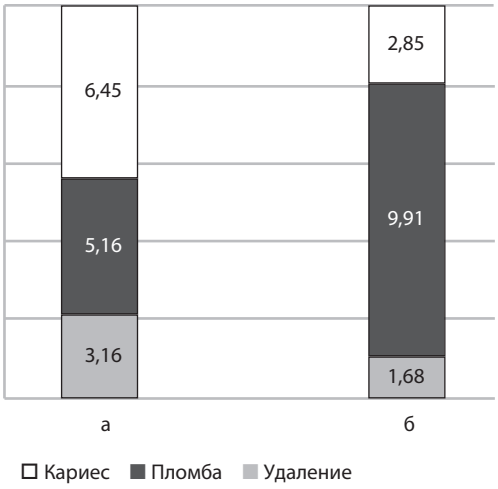
На основе ретроспективного анализа медицинских карт изучены показатели соматического здоровья пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе. Проведена оценка тяжести поражения тканей полости рта в зависимости от степени нарушений кальциево-фосфорного обмена в свертывающей системе крови, соотношения форменных элементов крови.

Результаты

Обследования полости рта показали, что распространенность кариеса достигает 100% у пациентов основной группы и в группах сравнения. Интенсивность кариеса по индексу КПУ (кариес-пломба-удаление) отличалась в сравниваемых группах. Так, у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, было поражено кариесом в среднем 16,06±1,07 зуба, а в группе сравнения (практически здоровые врачи) – 13,16±0,69 зуба ($p>0,05$).

У пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, было удалено в среднем 6,45±0,89 зуба на человека, а в группе сравнения – 2,5±0,45 (рис. 1).

Рис. 1. Интенсивность кариеса у обследованных контингентов: *а* – основная группа, *б* – группа сравнения.
Fig. 1. Caries severity in the surveyed populations: a – index group; b – comparison group.



В группе сравнения число пломбированных зубов было в 2 раза больше, чем у пациентов основной группы.

Таким образом, пациенты с ХПН нуждались в лечении и протезировании зубов достоверно чаще, нежели в группе сравнения.

Изучение гигиенического статуса показало, что 1/4 пациентов с ХПН имели плохую гигиену полости рта – 25,00±4,85%, удовлетворительная выявлена у 22,20±3,66%, а неудовлетворительная – у 52,80±3,47% человек. В группе сравнения у 49,15±4,55% осмотренных наблюдалось удовлетворительное гигиеническое состояние, у 2,46±0,62% – неудовлетворительное, а у 0,81±0,25% – плохое (табл. 1).

У пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, плохая гигиена полости рта встречалась намного чаще, чем в группе сравнения. Кроме того, в основной группе хорошая гигиена полости рта не наблюдалась ни у одного пациента. Таким образом, пациенты основной группы нуждались в проведении мотивации, обучении индивидуальной гигиене и в проведении профессиональной гигиены полости рта достоверно чаще, нежели пациенты группы сравнения.

После обучения и контролируемой чистки зубов в основной группе не выявлено пациентов с плохой гигиеной

Таблица 1. Уровень гигиены полости рта OHI-S у обследованных контингентов
Table 1. Oral hygiene levels (OHI-S) in the surveyed populations

Оценка индекса OHI-S	Основная группа, %	Группа сравнения, %
Хорошая	–	47,58±3,43
Удовлетворительная	22,20±3,67	49,15±4,55
Неудовлетворительная	52,80±3,47	2,46±0,62
Плохая	25,00±4,85	0,81±0,25
Отсутствие индексных зубов	8,00±2,71	1,23±1,22

Таблица 2. Структура индекса воспаления десны GI у обследованных контингентов
Table 2. Gingival index (GI) in the surveyed populations

Оценка индекса GI	Основная группа, %	Контрольная группа, %	*p*
Легкое воспаление десны	16,70±4,80	76,9±5,24	<0,001
Среднее воспаление десны	62,00±4,94	23,1±5,07	>0,05
Тяжелое воспаление десны	12,50±4,00	–	<0,001
Отсутствие индексных зубов	83,00±1,96	–	<0,001

Таблица 3. Частота встречаемости жалоб на боли и дискомфорт СОПР
Table 3. Frequency of complaints of oral mucosal pain and discomfort

Жалобы на состояние слизистой оболочки	Основная группа, %	Группа сравнения, %	*p*
Нет	34,00±4,74	67,90±5,19	<0,05
Редко	34,00±4,74	28,40±5,01	>0,05
Часто	32,00±4,66	3,70±2,10	<0,001

Таблица 4. Частота встречаемости изменений наружных покровов лица
Table 4. Frequency of facial integrument changes

Изменения наружных покровов лица	Основная группа, %	Группа сравнения, %	*p*
Нет	32,00±4,66	82,72±4,20	<0,001
Незначительные	38,00±4,85	14,81±3,95	<0,001
Существенные	30,00±4,58	2,47±1,72	<0,001

Таблица 4. Частота встречаемости изменений наружных покровов лица
Table 4. Frequency of facial integrument changes

Изменения наружных покровов лица	Основная группа, %	Группа сравнения, %	*p*
Нет	32,00±4,66	82,72±4,20	<0,001
Незначительные	38,00±4,85	14,81±3,95	<0,001
Существенные	30,00±4,58	2,47±1,72	<0,001

полости рта, удовлетворительная гигиена определена в 50,0±9,13% случаев, у 13,33±6,21% впервые выявлена хорошая гигиена полости рта.

Полученные данные об интенсивности воспаления десны свидетельствовали о наличии у большинства осмотренных основной группы признаков изменения средней степени тяжести (табл. 2).

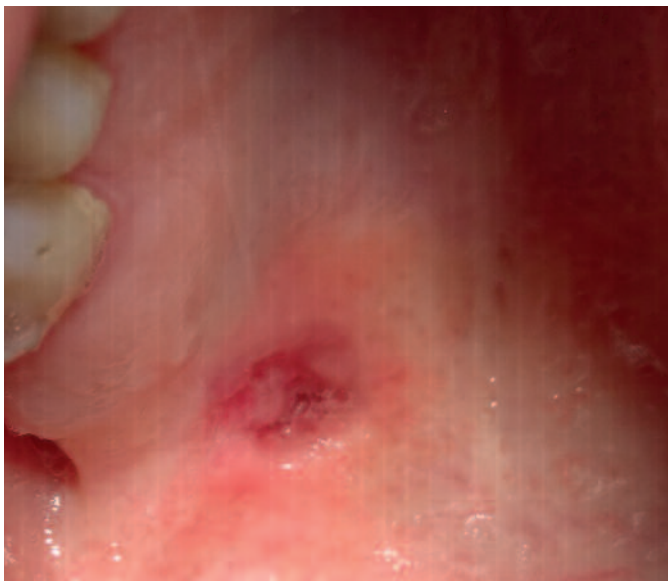
У пациентов с ХПН преобладал гингивит средней степени тяжести, тогда как в группе сравнения в 2 раза чаще было легкое воспаление (рис. 2). Тяжелое воспаление в тканях десны встречалось у больных основной группы в 12,50±4%, в то время как в группе сравнения гингивита такой тяжести выявлено не было. Кроме того, следует отметить, что у представителей основной группы воспаленные десневые сосочки и маргинальная десна выглядели помутневшими, с синюшним оттенком, при умеренном отеке.

После обучения и контролируемой чистки зубов в течение 2 нед состояние десны значительно улучшилось: более чем у 50% пациентов (53,33±9,11%) определено легкое воспаление десны против исходного уровня (23,33±7,72%). Увеличение числа пациентов с легкой степенью воспаления десны более чем в 2,3 раза произошло вследствие уменьшения числа случаев со средней и тяжелой степенью. Обучение и коррекция гигиены полости рта с индивидуальным подбором средств гигиены позволили улучшить также резистентность эмали зубов.

Характеристика жалоб пациентов со стороны СОПР имела свои особенности. Так, при опросе 34,00±4,74% больных утверждали, что никогда не ощущали дискомфорта со стороны СОПР. Остальные пациенты часто или периодически имели неприятные ощущения (32,00±4,66% и 34,00±4,74% соответственно). В группе

Рис. 2. Гингивит и сколы эмали на фоне кариеса зубов.
Fig. 2. Gingivitis and chipped enamel associated with dental caries.

Рис. 3. Эрозия в области твердого неба.
Fig. 3. Hard palate erosion.



сравнения у 67,90±5,19% обследуемых жалобы отсутствовали, у 28,40±5,01% на СОПР периодически появлялись какие-либо элементы поражения, у 3,70±2,10% элементы поражения появлялись достаточно часто (табл. 3).

Рис. 4. Элементы поражения в виде чешуек на красной кайме нижней губы.
Fig. 4. Lesion (scales) of the lower lip vermilion border.

Из приведенных данных видно, что у пациентов с ХПН дискомфорт со стороны СОПР встречался в 2 раза чаще (34,00±4,74%), чем в группе сравнения. В целом у пациентов на гемодиализе жалобы на дискомфорт и высыпания на СОПР отмечались в 5 раз чаще, чем у здоровых людей.

Осмотр наружных покровов лица позволил установить, что поражение кожи характерно для 68% пациентов основной группы (табл. 4). Причем для 38,00±4,85% пациентов, страдающих ХПН, характерны незначительные поражения наружных покровов лица: сухость, шелушение, единичные элементы поражения. У 30,00±4,58% обследованных данной группы встречались множественные элементы поражения: расчесы, корочки, гнойнички, желтушность кожных покровов. Чистыми кожные покровы были только у 32,00±4,66% пациентов.

У представителей группы сравнения кожа лица была поражена у 17,28%. Наружные покровы лица чаще имели незначительные изменения в виде чешуек (14,81±3,95%) или расчесов. Осмотренные этой группы в большинстве (82,72±4,20%) имели чистые кожные покровы.

Анализ характера слюноотделения показал, что в основной группе нарушения отмечались более чем у 1/2 (52%) пациентов. Незначительные изменения в виде вязкой пузырящейся слюны регистрировались у 36,00±4,80%, а значительная гипосаливация – у 16,00±3,67% пациентов основной группы. При этом у большинства обследованных группы сравнения (88,89±3,49%) нарушения слюноотделения не выявлено. Данный показатель свидетельствует, что в основной группе нарушение слюноотделения встречается в 2 раза чаще по сравнению с группой сравнения: незначительных нарушений слюноотделения было в 6 раз, а значительных – в 4 раза больше.

Таким образом, у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, были отмечены изменения на коже лица, характеризующиеся сухостью кожных покровов, желтушностью, расчесами, корочками, гнойничками.

Рис. 5. Эрозия на красной кайме нижней губы.
Fig. 5. Erosion of the lower lip vermilion border.

Рис. 7. Трещина на боковой поверхности языка.
Fig. 7. Crack on the lateral surface of the tongue.

Значительно чаще встречались жалобы на состояние СОПР и нарушение функции слюноотделения в виде гипосаливации.

В результате осмотра СОПР обнаружено, что у большинства пациентов с ХПН имеются изменения либо поражения на щеках и языке в 90,00±3,00% и 96,00±1,96% случаев соответственно (табл. 5). Несколько реже (72,00±6,35%) – по переходной складке и на слизистой оболочке губ. У 60,00±4,90% были отмечены изменения на красной кайме губ, у каждого второго (48,00±4,99%) – в области дна полости рта, у 30,00±4,58% – на небе (рис. 3). В два раза реже здоровые лица имели поражения на красной кайме губ, в 4 раза реже – по переходной складке и на слизистой оболочке губ. Достаточно редко и в равных количествах определялись нарушения в области дна полости рта и неба (по 9,88±3,32%).

Рис. 8. Участки десквамации на языке.
Fig. 8. Areas of desquamation on the tongue.

Проведен подробный сравнительный анализ изменений и элементов поражения по каждой из указанных областей. Осмотр красной каймы губ показал, что у пациентов с ХПН изменения имели место в 26,00±4,39%, а элементы поражения выявлены у 50,00±5,00%.

У пациентов основной группы красная кайма имела чаще изменения цвета: по 8,00±2,71% синюшность и покраснение; бледность составила 6,00±2,37%. В равных количествах выявлены желтушность и налет на красной кайме губ (2,00±1,40%). Наиболее частыми элементами поражения были чешуйки (36,00±4,80%), реже – трещины и пятна (по 10,00±3,00%); рис. 4. Эрозии выявлены у 6,00±1,96% пациентов (рис. 5). Очень редко (2,00±1,40%) определялись петехии в этой области. По размеру элементы поражения в основном были мелкие (30,00±4,58%), средние встречались у 18±3,84% пациентов, и лишь у 2±1,40% они были крупными. Множественные элементы поражения встречались в 4 раза чаще, чем единичные (соответственно 40,00±4,90% и 10,00±3,00%).

Осмотр слизистой оболочки переходной складки и внутренней поверхности губ пациентов с ХПН выявили следующие изменения: желтушность (28,00±4,49%), покраснение (20,00±4,00%), бледность (14,00±3,47%), синюшность (8,00±2,71%) и атрофия (8,00±2,71%).

Элементы поражения зарегистрированы у 14,00±3,47% пациентов, 70% из них были множественные, остальные 30% – единичные (рис. 6). Мелкие по размеру элементы поражения преобладали и составили 12,00±3,25%, средние – 2,00±1,40%. Из элементов поражения чаще выявлялись петехии (8,00±2,71%), в

равных количествах отмечались эрозии, трещины, уплотнения, утолщения (по 2,00±1,40%).

У обследованных лиц группы сравнения нарушения слизистой встречались в 3,9 раза реже и, как правило, это были такие изменения, как покраснение и желтушность.

В 90,00±3,00% случаев, у пациентов с ХПН имелись изменения либо поражения на слизистой оболочке щек. Характерной особенностью слизистой оболочки щек у пациентов с ХПН была бледность (50,00±5,00%). У 28,00±4,49% – наблюдалась желтушность, у 18,00±3,84% – атрофия, у 14,00±3,47% – покраснение и у 6,00±1,96% – синюшность.

Основной причиной отпечатков зубов на слизистой оболочке щек был отек слизистой оболочки (30,00±4,58%), что в 4,8 раза больше, чем в группе сравнения (6,17±2,67%). Петехии были отмечены у 18,00±3,84%, в равных количествах встречались эрозии и уплотнения (по 8,00±2,71%) и несколько реже – утолщения (6,00±2,37%).

Осмотр слизистой оболочки языка выявил, что в основной группе 96,00±1,96% больных имели изменения слизистой данной области, а в группе сравнения – 61,73±5,4% (p<0,001). Причем у пациентов с ХПН чаще встречался налет (60,00±4,90%), реже атрофия (16,00±3,67%), в равном количестве синюшность и гиперемия (по 6,00±2,37%) и совсем редко бледность (2,00±1,40%). Следует отметить, что у 10,00±3,00% пациентов с ХПН выявлен белый творожистый налет на языке, который хорошо снимался шпателем, что характерно для кандидоза. Среди элементов поражения у обследованных данной группы преобладали трещины и десквамация эпителия (26,00±4,39%); рис. 7, 8. Пятна и петехии встречались редко и в одинаковом количестве – по 2,00±1,40%. Размеры элементов поражения были чаще средние и большие (18,00±3,84% и 22,00±4,14% соответственно).

Анализ полученных результатов динамического наблюдения свидетельствовал, что одним из важных симптомов влияния медикаментозного воздействия на слизистую оболочку является выраженная кровоточивость в результате введения в кровеносное русло гепарина в процессе гемодиализа.

Результаты исследования показали, что из 49 пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, 28 (57,1%) предъявляли жалобы на привкус крови во рту и кровоточивость десен и СОПР, которая возникала спустя 2–3 ч после начала гемодиализа. Из них 19 (38,8%) человек ранее обращали внимание на кровоточивость во время чистки зубов, 6 (12,2%) пациентов – во время приема пищи, 3 (6,1%) пациента – самопроизвольную кровоточивость.

В группе пациентов с ХПН без гемодиализа на кровоточивость обратили внимание 12 (40,0%) пациентов. Из них 8 (26,6%) пациентов предъявляли жалобы на кровоточивость при чистке зубов, 3 (10,0%) пациента – на кровоточивость во время приема пищи, и 1 (3,4%) – на самопроизвольную кровоточивость.

В группе сравнения (30 человек) кровоточивость отмечали 7 (23,2%) человек. Из них у 3 (10,0%) была кровоточивость во время чистки зубов, у 2 (6,6%) человек – во время приема пищи.

Таким образом, пациенты с ХПН, находящиеся на гемодиализе, предъявляют жалобы на кровоточивость десны и СОПР в 57,1% случаев, что достоверно чаще, чем в группе пациентов с ХПН без гемодиализа (40,0%) и в группе сравнения (23,3%).

В качестве лечебной процедуры во время диализа при появлении кровоточивости десны проводились аппликации Капрамина. При выраженной кровоточивости на локальные участки десны накладывалась ретракционная нить Ultrapak. Пациенты самостоятельно применяли ополаскиватель Dr. Dent, содержащий рутин.

Однократная обработка СОПР у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, останавливает кровотечение в 42,8% случаев, двукратная – в 78,5%, многократная достигает 100% эффекта. Использование ретракционной нити однократно у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, останавливает кровотечение в 60,7% случаев, двукратно – в 89,3% случаев, многократно – до 100% случаев. Применение ополаскивателя Dr. Dent в комплексе гигиенических мероприятий в течение 1 нед снижала кровоточивость в 38% случаях, при использовании его в течение 2 нед снижение кровоточивости составляло 62%. Длительное и регулярное использование данного гигиенического средства позволяет получить положительный эффект в 84% случаев.

Использование Солкосерил дентальной адгезивной пасты при заболеваниях СОПР и пародонта вызывало обезболивание через 1–3 мин, которое сохранялось в течение 3–5 ч. В 95% случаев заживление дефектов происходило в течение 5–7 дней. Полученные данные позволяют рекомендовать Солкосерил дентальную адгезивную пасту в качестве препарата выбора при лечении воспалительных заболеваний десны и СОПР у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе.

Рекомендации по стоматологическому обслуживанию пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

Врачи-стоматологи, работающие в поликлиниках, должны обращать внимание на особенности лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХПН. Профессиональной гигиене сопутствует контролируемая чистка зубов, а затем тщательная индивидуальная гигиена полости рта.

После обучения индивидуальной гигиене и до проведения терапевтических манипуляций в полости рта пациент должен применять в течение 2 нед зубную пасту, снижающую кровоточивость.

При появлении кровоточивости десны во время диализа требуются аппликации кровоостанавливающей жидкости, которые могут проводиться самостоятельно

под контролем медперсонала (после соответствующего обучения).

При выраженной кровоточивости в процессе гемодиализа на локальные участки десны медработник (стоматолог, зубной врач, медсестра) накладывает специальную ретракционную нить.

При наличии во время гемодиализа неприятного солоноватого привкуса крови во рту, тошноты, что свидетельствует о кровоточивости СОПР и десны, пациент самостоятельно может применять ополаскиватель для уменьшения кровоточивости, снятия неприятных ощущений и дезодорирования полости рта.

Плановые стоматологические вмешательства следует проводить в дни, свободные от диализа.

До проведения лечебных манипуляций в полости рта для профилактики кровоточивости десен рекомендовать ополаскиватель в течение 1–2 нед.

Для обезболивания перед оперативными вмешательствами использовать анестетики с сосудосуживающими добавками адреналина, эпинефрина (ультракаин D-S форте, убистезин форте, септанест 1:200 000) под строгим контролем артериального давления.

Осуществлять лечение следует строго после консультации с лечащим врачом. При серьезных нарушениях функции свертывающей системы крови у пациента проводить хирургические стоматологические вмешательства только в стационаре. Небольшие по объему хирургические операции выполняются после консультации с лечащим врачом и под строгим контролем времени кровотечения. Антисептическую обработку раны проводят с использованием гемостатических средств (препараты тромбина, фибриновый клей). Осуществлять обязательное стоматологическое наблюдение за пациентом в послеоперационном периоде.

Выводы

Гигиена полости рта у пациентов основной группы (находящихся на гемодиализе) соответствует плохому и неудовлетворительному уровню. Так, до обучения гигиене и чистке зубов в основной группе не было пациентов с хорошей гигиеной полости рта, у 40% наблюдалась плохая гигиена.

При отсутствии контроля со стороны стоматолога происходит ухудшение гигиены полости рта и появляются воспалительные изменения в тканях десны, поэтому обосновано последующее проведение контролируемой гигиены каждые 3–4 мес.

Характерным симптомом у пациентов с ХПН является кровоточивость десны.

При использовании гемостатических средств получен положительный эффект (кровоточивость снизилась в 2,3 раза), однако у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, необходимо многократное использование данных препаратов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *Луцкая И.К., Андреева В.А. Элементы поражения как диагностический признак заболеваний слизистой оболочки полости рта. Современная стоматология. 2005; 2: 3–10.*
   [Lutskaia I.K., Andreeva V.A. Elementy porazheniia kak diagnosticheskii priznak zabolevanii slizistoi obolochki polosti rta. Sovremennaia stomatologiia. 2005; 2: 3–10 (in Russian).]
2. *Loesche WJ. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. Periodontology 2000. 1998; 16: 80–105.*
3. *Пилотович В.С. Актуальные вопросы современной нефрологии: учеб. пособие. Минск: БелМАПО, 2001.*
   [Pilotovich V.S. Aktual'nye voprosy sovremennoi nefrologii: ucheb. posobie. Minsk: BelMAPO, 2001 (in Russian).]
4. *Бикбов Б.Т. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). Нефрология и диализ. 2004; 6 (1): 4–42.*
   [Bikbov B.T. O sostoianii zamestitel'noi terapii bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu v Rossiiskoi Federatsii v 2001 g. (Otchet po dannym registra Rossiiskogo dializnogo obshchestva). Nefrologiia i dializ. 2004; 6 (1): 4–42 (in Russian).]
5. *Пилотович В.С. Новый взгляд на течение заболеваний почек. Медицина. 2007; 3: 36–9.*
   [Pilotovich V.S. Novyi vzgliad na techenie zabolevanii pochek. Meditsina. 2007; 3: 36–9 (in Russian).]
6. *Дереклеев И.Н. Качество жизни больных при лечении перитональным диализом и гемодиализом. В кн.: Актуальные проблемы современные медицины 2006: материалы Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 85-летию БГМУ, Минск, 31 окт.-3 нояб. 2006 г.: в 2 ч. Минск: БГМУ, 2006. Ч. 1. С. 132–3.*
   [Derekleev I.N. Kachestvo zhizni bol'nykh pri lechenii peritonal'nym dializom i gemodializom. In: Aktual'nye problemy sovremennye meditsiny 2006: materialy Mezhdunar. nauch. konf. studentov i molodykh uchenykh, posviashch. 85-letiiu BGMU, Minsk, 31 okt.-3 noiab. 2006 g.: v 2 ch. Minsk: BGMU, 2006. Ch. 1. S. 132–3 (in Russian).]
7. *Афанасьев В.В., Вавилова Т.П. Исследование секреторной активности слюнных желез у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе. Стоматология. 2006; 85 (5): 29–31.*
   [Afanas'ev V.V., Vavilova T.P. Issledovanie sekretornoi aktivnosti sliunnykh zhelez u patsientov s terminal'noi stadiei khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti, nakhodiashchikhsia na programmnom gemodialize. Stomatologiia. 2006; 85 (5): 29–31 (in Russian).]
8. *Москаленко О.А. Состояние органов полости рта у больных с хронической почечной недостаточностью при лечении их гемодиализом и трансплантации почки (клинич.-лаб. исслед.): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21. Омск. гос. мед. акад. Омск, 1995.*
   [Moskalenko O.A. Sostoianie organov polosti rta u bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu pri lechenii ikh gemodializom i transplantatsii pochki (klinich.-lab. issled.): avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.21. Omsk. gos. med. akad. Omsk, 1995 (in Russian).]
9. *Йолов Ц.Й. Частота удалений различных зубов у лиц в возрасте от 35 до 44 лет. Стоматология. 2001; 80 (6): 25–7.*
   [Iolov Ts.I. Chastota udalenii razlichnykh zubov u lits v vozraste ot 35 do 44 let. Stomatologiia. 2001; 80 (6): 25–7 (in Russian).]

10. *Луцкая И.К., Демьяненко Е.А. Взаимосвязь гигиены полости рта и состояния тканей периодонта у взрослого населения. Современная стоматология. 2003; 2: 36–8.*

[Lutskaia I.K., Dem'ianenko E.A. Vzaimosviaz' gigieny polosti rta i sostoianiia tkanei periodonta u vzroslogo naseleniia. Sovremennaia stomatologiia. 2003; 2: 36–8 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Луцкая Ирина Константиновна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапевтической стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО). E-mail: lutskaja@mail.ru
Irina K. Lutskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Belarusian medical academy of postgraduate education. E-mail: lutskaja@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

Клиническая задача для самоконтроля
Пациент 27 лет с болями в области поясницы и бедра и повышением температуры тела

Л.И. Дворецкий

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
dvoretski@mail.ru

Clinical case for self-monitoring
Patient aged 27 with lower back and hip pain, high body temperature

Leonid I. Dvoretsky

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
dvoretski@mail.ru

27-летний больной доставлен в клинику с болями в области поясницы и бедра, ограничивающие двигательную активность, повышение температуры до 39 °С с ознобами, слабость.

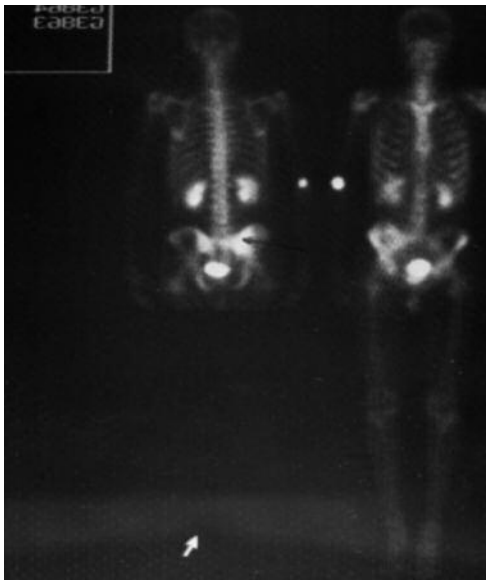
Считает себя больным в течение двух недель, когда повысилась температура до 38–39 °С. Лечился ампициллином без эффекта. Спустя неделю стал отмечать боли в области крестца при движении. Диагностирован радикулит. Назначены аналгетики, физиотерапевтическое лечение. Состояние не улучшалось. Оставалась лихорадка, усилились боли, в связи с чем был госпитализирован. В прошлом ничем не болел. За несколько месяцев до заболевания упал с велосипеда без видимых повреждений и ближайших последствий.

Объективно: состояние тяжелое. Положение в постели вынужденное из-за болей в крестце. Пассивные и активные движения нижних конечностей ограничены также из-за болей. Болезненность мышц при пальпации отсутствует. Кожные покровы бледные. В легких дыхание везикулярное, без хрипов. Частота сердечных сокращений – 92/мин. Тоны сердца ритмичные. Со стороны других органов без изменений. При неврологическом осмотре патологии не выявлено.

Анализ крови: гемоглобин – 90 г/л, эритроциты – $3{,}5\times10^{12}$/л, лейкоциты – 10×10^{9}/л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 12%, моноциты – 8%, тромбоциты – 350×10^{9}/л, СОЭ – 40 мм/ч.

При рентгенологическом исследовании позвоночника и таза костных повреждений не выявлено. Проведено сканирование костей с ^{99}Tc (см. рисунок).

Сканирование скелета с ^{99}Tc.
Tc^{99} bone scintigraphy.



Какое утверждение наиболее правильно?

А. Нагноившаяся гематома мышц бедра.
Б. Остеомиелит костей таза.
В. Миеломная болезнь.
Г. Туберкулезный спондилит.
Д. Анкилозирующий спондилит.

Верный ответ на стр. 86.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102
Leonid I. Dvoretsky – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.05.2021

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

COVID-19

Фармакологическая тромбопрофилактика и тромбозы у госпитализированных пациентов с COVID-19: сводный анализ

Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. Thromb Haemost 2021; 121 (1): 76–85. DOI: 10.1055/s-0040-1721664

Актуальность. Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) увеличивает риск развития тромбозов у госпитализированных пациентов, что указывает на необходимость использования различных стратегий тромбопрофилактики. Данные о безопасности и эффективности фармакологической тромбопрофилактики с применением высоких доз отсутствуют.

Цель. Определить суммарную частоту тромбозов/кровотечений у госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих стандартные, промежуточные и лечебные дозы антикоагулянтов, а также у пациентов, которым не проводят фармакологическую тромбопрофилактику.

Методы. В базах данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane CENTRAL был проведен поиск данных исследований фармакологической тромбопрофилактики, тромбозов и кровотечений, опубликованных до 29 августа 2020 г. Совокупную частоту событий вычисляли с помощью модели со случайными эффектами.

Результаты. Проанализированы данные 35 наблюдательных исследований. Получены следующие значения совокупной частоты случаев венозной тромбоэмболии (n=4685): в отсутствие профилактики – 41,9% (95% доверительный интервал – ДИ 28,1–57,2, I^2=76%), при профилактике стандартными дозами – 19,8% (95% ДИ 13,2–28,6, I^2=95%), при профилактике промежуточными дозами – 11,9% (95% ДИ 4,3–28,6, I^2=91%), при применении лечебных доз антикоагулянтов – 10,5% (95% ДИ 4,2–23,8, I^2=82%, p=0,003). Совокупная частота случаев артериального тромбоза (n=1464) составила: в отсутствие профилактики – 11,3% (95% ДИ 5,2–23,0, I^2=0%), при профилактике стандартными дозами – 2,5% (95% ДИ 1,4–4,3, I^2=45%), при профилактике промежуточными дозами – 2,1% (95% ДИ 0,5–7,7, I^2=45%), при применении лечебных доз антикоагулянтов – 1,3% (95% ДИ 0,2–8,8, I^2=0, p=0,009). Совокупная частота кровотечений (n=6393) при применении лечебных доз антикоагулянтов достоверно не превышала совокупную частоту кровотечений при проведении профилактики стандартными дозами (6,3 vs 1,7%, p=0,083).

Выводы. Частота тромбозов была ниже у госпитализированных пациентов с COVID-19, которым проводили фармакологическую тромбопрофилактику. Показатели частоты тромбозов и кровотечений у пациентов, которым проводили тромбопрофилактику промежуточными дозами или вводили лечебные дозы антикоагулянтов, и пациентов, которым проводили фармакологическую тромбопрофилактику стандартными дозами, не различались.

Туберкулез и его будущее в эпоху COVID-19: подборка материалов журнала Pulmonology за 2021 г.

Migliori GB, Tiberi S, García-Basteiro AL, Duarte R. Tuberculosis and its future in the COVID-19 era: The Pulmonology series 2021. Pulmonology 2021; 27 (2): 94–6. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.005. PMID: 33272908; PMCID: PMC7670961.

Несмотря на принимаемые меры и COVID-19, туберкулез остается ведущей причиной предотвратимой заболеваемости и смертности, а также одной из приоритетных проблем в области здравоохранения.

Коронавирусная инфекция COVID-19 создала беспрецедентную ситуацию, повлиявшую на жизнь каждого (ограничения в отношении общественной деятельности, путешествий, посещения учебных заведений, образовательных мероприятий и т.д.), нанесшую ущерб экономике (рост бедности и сокращение валового внутреннего продукта государств, являющиеся ключевыми факторами заболеваемости туберкулезом), а также разрушившую работу систем здравоохранения. Последние исследования Global Tuberculosis Network (GTN) продемонстрировали пагубное воздействие COVID-19 на программы и мероприятия по борьбе с туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения предупреждает, что при отсутствии своевременной и эффективной поддержки программ охраны здоровья и противотуберкулезных служб COVID-19 может обратить вспять достигнутое ранее снижение смертности от туберкулеза.

Чтобы внести свой вклад в общемировую борьбу с туберкулезом, журнал «Pulmonology» запланировал на

2021 г. к Всемирному дню борьбы с туберкулезом серию публикаций о туберкулезе, акцентирующих внимание на важнейших приоритетных задачах. Выбор тем и исследование глобальных перспектив призваны обеспечить специалисты по туберкулезу из Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) и Global TB Network (GTN), а также эксперты по всему миру.

Мы попросили GTN предоставить данные об исходах заболевания у пациентов, которых лечили новыми противотуберкулезными препаратами (бедаквилином и деламанидом – по отдельности или в комбинации). Предыдущий глобальный отчет о побочных эффектах был опубликован в 2019 г.; обновленные данные проспективного когортного исследования (проект представляет собой постоянно пополняемый реестр) позволяют исследователям вносить информацию о различных исходах (микроскопия мазка мокроты, конверсия мокроты и время наступления конверсии культуры) в одну из крупнейших существующих баз данных, которая на сегодняшний день содержит данные более 850 пациентов из 29 стран.

Вторая публикация расскажет о возможном взаимодействии между туберкулезом и COVID-19, в ней будет приведен обзор всех опубликованных на текущий момент данных, в котором будут рассмотрены клинические аспекты и точка зрения общественного здравоохранения. В обзоре будут предложены следующие шаги, необходимые для дальнейшего изучения этого нового «проклятого дуэта».

Третья статья посвящена обсуждению критериев госпитализации пациентов с туберкулезом с учетом результатов анализа имеющихся данных (в том числе данных о продолжительности госпитализации, полученных в ходе глобального исследования туберкулеза и COVID – TB/COVID study18), в ней также будут приведены рекомендации по мерам безопасности, позволяющим минимизировать передачу инфекции воздушно-капельным путем в медицинских учреждениях при COVID. В документ будет включен консенсусный компонент, который позволит получить широкое представление о проблеме, что уже было недавно выполнено GTN.

Общеизвестно, что коинфицирование ВИЧ, сахарный диабет, недостаточное питание, курение табака и/или алкоголизм могут повышать риск развития туберкулеза. Также было показано, что в местах с наиболее высокой заболеваемостью туберкулезом также наблюдаются более высокие показатели ВИЧ-инфицирования – места лишения свободы, перенаселенности жилых помещений, плохих условий труда и миграции. В будущем могут появиться новые факторы риска, связанные с прямым или косвенным воздействием пандемии COVID-19 (в частности, бедность, страх, строгая изоляция, трудности при получении доступа к медицинским услугам и т.д.).

Последняя статья из серии публикаций журнала «Pulmonology» по туберкулезу – это тематическое исследование мер, принятых на государственном уровне (Португалия), в рамках глобального обзора факторов риска и социальных детерминант туберкулеза.

Призывая научное сообщество, гражданское общество и все заинтересованные стороны, объединить свои усилия для борьбы с туберкулезом, мы выражаем надежду на то, что серия публикаций журнала «Pulmonology» по туберкулезу принесет пользу общему делу и укажет новые направления сотрудничества.

Кардиология

Распространенность и исходы сочетания стеноза аортального клапана и амилоидоза сердца

Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2021; 77 (2): 128–39. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.006

Актуальность. У пожилых пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана (САК) все чаще выявляют амилоидоз сердца (АС). Неясно, есть ли связь между наличием сочетания САК-АС и худшим прогнозом или бесполезностью транскатетерной замены аортального клапана (TAVR).

Цель. В ходе исследования проведено сравнение клинических проявлений и исходов при САК-АС и САК.

Методы. Пациентам, направленным на TAVR в трех разных странах, перед вмешательством была выполнена сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc-3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой – ^{99m}Tc-DPD (степень по шкале Перуджини, 0: отрицательно; степень 1–3: положительно) с применением слепого метода. Транстиретиновый (ATTR) амилоидоз был диагностирован на основании сцинтиграфии с ^{99m}Tc-DPD и отсутствия клонального иммуноглобулина, а AL-амилоидоз был диагностирован путем проведения тканевой биопсии. В национальных реестрах была зафиксирована смертность от всех причин.

Результаты. В исследование были включены 407 пациентов (возраст 83,4±6,5 года; 49,8% – мужчины). Положительный результат сцинтиграфии с ^{99m}Tc-DPD был получен у 48 пациентов (11,8%; степень 1: 3,9% [n=16]; степень 2/3: 7,9% [n=32]). AL-амилоидоз был диагностирован у одного пациента (степень 1). Пациенты со степенью накопления 2/3 имели худшие функциональные показатели, а также худшие показатели биомаркеров (N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и/или высокочувствительного тропонина Т) и бивентрикулярного ремо-

делирования. Была разработана клиническая шкала (RAISE), учитывающая ремоделирование (гипертрофию/диастолическую дисфункцию) левого желудочка, возраст, поражение (высокочувствительный тропонин Т), системное поражение и изменения ЭКГ (блокада правой ножки пучка Гиса/низковольтная ЭКГ), для выявления САК-АС (площадь под кривой: 0,86; 95% доверительный интервал: 0,78–0,94; p<0,001). На основании сцинтиграфии с ^{99m}Tc-DPD с применением слепого метода кардиологической бригадой было принято решение о проведении TAVR (333 [81,6%]), хирургической замены аортального клапана (10 [2,5%]) или консервативного лечения (65 [15,9%]). В среднем через 1,7 года умерли 23% пациентов. Показатели одногодичной летальности у пациентов с САК-АС (степень 1–3) были хуже, чем у пациентов с САК (24,5% vs 13,9%; p=0,05). Проведение TAVR в большей степени улучшало показатели выживаемости, чем консервативное лечение; показатели выживаемости после TAVR у пациентов с САК-АС и САК не различались (p=0,36).

Выводы. Сочетанная патология САК-АС часто встречается у пожилых пациентов с САК, ее можно выявить с помощью клинических методов исследования. В отсутствие лечения происходит ухудшение клинической симптоматики САК-АС, наблюдается тенденция к ухудшению прогноза. По этой причине при САК-АС не следует откладывать проведение TAVR.

Кратковременное воздействие загрязнения атмосферного воздуха и смертность от инфаркта миокарда

Liu Y, Pan J, Fan C, Xu R, Wang Y et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Mortality From Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2021; 77 (3): 271–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.033. PMID: 33478650.

Актуальность. Кратковременное воздействие загрязнения атмосферного воздуха связывают с развитием инфаркта миокарда (ИМ). При этом исследования, направленные на изучение связи загрязнения воздуха со смертностью от ИМ, немногочисленны, а их результаты противоречивы.

Цель. Настоящее исследование направлено на изучение связи между кратковременным воздействием загрязненного воздуха в широком диапазоне концентраций и смертностью от ИМ.

Методы. Было проведено стратифицированное по времени перекрестное сравнение случаев в целях изучения 151 608 случаев смерти от ИМ в провинции Хубэй (Китай), имевших место в 2013–2018 гг. Исходя из адреса проживания, в каждом из случаев была произведена оценка воздействия взвешенных частиц диаметром ≤2,5 мкм ($PM_{2,5}$), взвешенных частиц диаметром ≤10 мкм (PM_{10}), диоксида серы, двуокиси азота (NO_2), окиси углерода и озона в дни наблюдения и контрольные дни как средневзвешенных концентраций, зарегистрированных близлежащими станциями мониторинга качества атмосферного воздуха. Для количественной оценки взаимосвязи «воздействие-реакция» использовали логистическую регрессионную модель.

Результаты. Воздействие $PM_{2,5}$, PM_{10}, и NO_2 (средний показатель воздействия в день смерти и за день до смерти) достоверно повышало вероятность смерти от ИМ. В случае воздействия $PM_{2,5}$ и PM_{10} вероятность резко увеличивалась до предельного значения ($PM_{2,5}$, 33,3 мкг/м3; PM_{10}, 57,3 мкг/м3) и переставала расти при более высоких показателях воздействия, при этом в случае воздействия NO_2 имела место линейная корреляция. Рост показателей воздействия $PM_{2,5}$ (<33,3 мкг/м3), PM_{10} (<57,3 мкг/м3) и NO_2 на каждые 10 мкг/м3 был достоверно связан с увеличением вероятности смерти от ИМ на 4,14% (95% доверительный интервал – ДИ 1,25–7,12), 2,67% (95% ДИ: 0,80–4,57) и 1,46% (95% ДИ 0,76–2,17) соответственно. Значительно более выраженная корреляция между воздействием NO_2 и смертностью от ИМ имела место у пожилых людей.

Выводы. Кратковременное воздействие $PM_{2,5}$, PM_{10} и NO_2 связано с повышенным риском смертности от ИМ.

Гастроэнтерология

Современные методы лечения гастроэзофагеального рефлюкса при хронических заболеваниях легких: обзор современного состояния вопроса

McDonnell MJ, Hunt EB, Ward C et al. Current therapies for gastrooesophageal reflux in the setting of chronic lung disease: state of the art review. ERJ Open Res 2020; 6: 00190-2019. DOI: 10.1183/23120541.00190-2019.

Взаимосвязь между хроническими заболеваниями органов дыхания и рефлюксной болезнью в парадигме заброса в дыхательные пути чрезвычайно сложна и остается недостаточно изученной. По имеющимся данным, рефлюксная болезнь является причиной развития или прогрессирования ряда заболеваний органов дыхания, в том числе заболеваний гортани, синусита, хронического кашля, астмы, хронической обструктивной болезни легких, идиопатического легочного фиброза, муковисцидоза, бронхоэктатической болезни и облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких. На сегодняшний день известно, что причиной рефлюксной болезни является не только кислотный рефлюкс – причиной заболевания также могут быть

различные химические рефлюктаты, забрасываемые из желудка и двенадцатиперстной кишки посредством ряда различных механизмов. Диагностировать рефлюксную болезнь порой бывает крайне сложно, как и доказать ее причастность к непосредственному повреждению респираторного эпителия. В последние годы благодаря появлению новых данных имели место значительные достижения в области оценки состояния пищевода и желудочных биомаркеров. Существует ряд доступных методов лечения рефлюксной болезни, как консервативных, так и хирургических, однако крупных рандомизированных исследований, позволяющих оценить эффективность этих методов при хронических заболеваниях органов дыхания, крайне мало. При этом данные, полученные в условиях повседневной клинической практики, говорят о том, что неэффективность лечения при рефлюксной болезни – обычное явление. Настоящий клинический обзор обобщает данные о связи между рефлюксной болезнью и хроническими заболеваниями органов дыхания, а также имеющие данные о возможных стратегиях лечения.

Диагностировать ГЭРБ у пациентов с заболеваниями органов дыхания может быть очень сложно, поскольку рандомизированных исследований по выбору соответствующих методов лечения крайне мало. Авторы рекомендуют следующий подход:

1. Тщательный сбор анамнеза, а также уточнение наличия внепищеводных проявлений ГЭРБ. Валидированные опросники для диагностики ГЭРБ и внепищеводных проявлений ГЭРБ могут оказаться очень полезными. Однако у некоторых пациентов могут полностью отсутствовать симптомы рефлюксной болезни.

2. При подозрении на рефлюксную болезнь следует попробовать изменить образ жизни – снизить массу тела при ожирении, избегать поздних приемов пищи и продуктов-триггеров, а также спать с поднятым головным концом кровати.

3. У пациентов с рефлюксной болезнью и/или вызванным рефлюксной болезнью легочным заболеванием можно попробовать экспериментальный курс лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП) два раза в день в течение 8 нед. В случае положительного эффекта следует продолжать лечение ИПП, используя минимальные эффективные дозы. При недостаточной эффективности лечения следует проверить соблюдение режима приема препаратов (ИПП нужно принимать за 30–60 мин до еды).

4. Определить эффективность лечения может быть непросто, однако снижение частоты обострений заболеваний дыхательных путей, а также улучшение клинических и рентгенологических показателей при бронхиолите и других инфильтративных заболеваниях следует расценивать как обнадеживающие признаки; рекомендуется длительное лечение ИПП.

5. Пока нет доказательств целесообразности применения прокинетиков, таких как домперидон, метоклопрамид или макролиды.

6. У не реагирующих на терапию пациентов с подозрением на вызванное рефлюксной болезнью легочное заболевание следует еще раз проверить соблюдение режима приема препаратов. Если результаты окажутся удовлетворительными, следует рассмотреть возможность дальнейшего исследования методом манометрии пищевода, чтобы исключить ахалазию или спазм пищевода, а также определить наличие и размеры грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Кроме того, следует рассмотреть проведение суточной импеданс-рН-метрии пищевода для определения нарушений подавления кислотного, щелочного или газообразного рефлюкса, а также высоту проксимального распространения рефлюкса.

7. Если, несмотря на прием ИПП, у пациентов сохраняются пищеводные симптомы, прежде всего дисфагия, следует провести эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), чтобы исключить персистирующее эрозивное заболевание пищевода, пищевод Барретта или злокачественное новообразование, функциональную изжогу, стриктуры пищевода и эозинофильный эзофагит.

8. Значимость обнаружения биомаркеров, таких как пепсин и желчные кислоты, в бронхоальвеолярном лаваже, конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), индуцированной мокроте и слюне не подтверждена, однако оно может оказаться перспективным средством для подтверждения наличия рефлюксной болезни.

9. Если, несмотря на прием ИПП, у пациентов продолжаются эпизоды рефлюкса, сопровождающиеся выраженными пищеводными и внепищеводными симптомами, следует рассмотреть возможность проведения антирефлюксной операции. Следует провести исследования пищевода, в том числе исследование моторики и рН-импеданс-исследование, чтобы определить соотношение «польза-риск». Случаи всех пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство, следует обсудить на совещании мультидисциплинарной бригады специалистов по легочным заболеваниям и заболеваниям органов пищеварения. Наиболее часто выполняемой хирургической операцией является фундопликация по Ниссену, которая предполагает оборачивание дна желудка на 360° вокруг пищевода для формирования антирефлюксной манжеты, препятствующей забросу содержимого желудка в пищевод. Неофициальных данных об успешных операциях достаточно, однако рандомизированные исследования эффекта данной операции при связанных с рефлюксной болезнью респираторных синдромах не проводились.

10. Для определения эффектов лечения, а также предупреждения искажений и уменьшения влияния протопатической ошибки необходимы рандомизированные контролируемые исследования антирефлюксных препаратов и хирургических операций применительно ко всему спектру хронических легочных заболеваний.

Неврология

Значимость диеты для вторичной профилактики инсульта

English C, MacDonald-Wicks L, Patterson A, Attia J, Hankey GJ. The role of diet in secondary stroke prevention. Lancet Neurol 2021; 20 (2): 150–160. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30433-6. PMID: 33347806.

Несбалансированная диета и неправильное питание тесно связаны с риском первого инсульта. По имеющимся данным, соблюдение средиземноморской диеты способствует снижению риска первого инсульта. Связь между качеством питания и риском повторного инсульта менее очевидна; надежные данные о том, что улучшение качества питания или применение пищевых добавок могут снизить риск повторного инсульта, отсутствуют. Имеющиеся данные в основном получены в ходе эпидемиологических исследований эффектов различных диет, от применения биологически активных добавок до определенных видов пищи, групп пищевых продуктов и режимов питания, поэтому их трудно интерпретировать. В отсутствие надежных данных рандомизированных клинических исследований для оценки возможной значимости качества питания и вмешательств в питание для снижения риска повторного инсульта может быть использована «Система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций» (GRADE), она также может быть использована для создания клинических рекомендаций и определения направлений дальнейших исследований. Необходима дальнейшая работа по идентификации и разработке наиболее перспективных диетических вмешательств, для оценки которых требуется проведение широкомасштабных рандомизированных клинических исследований.

Офтальмология

Причины слепоты и нарушений зрения в 2020 г., тенденции последних 30 лет и распространенность предотвратимой слепоты с точки зрения программы «ЗРЕНИЕ 2020: право на зрение» (VISION 2020: The Right to Sight): анализ в рамках исследования «Глобальное бремя болезней»

GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Glob Health 2021; 9 (2): e144-e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7

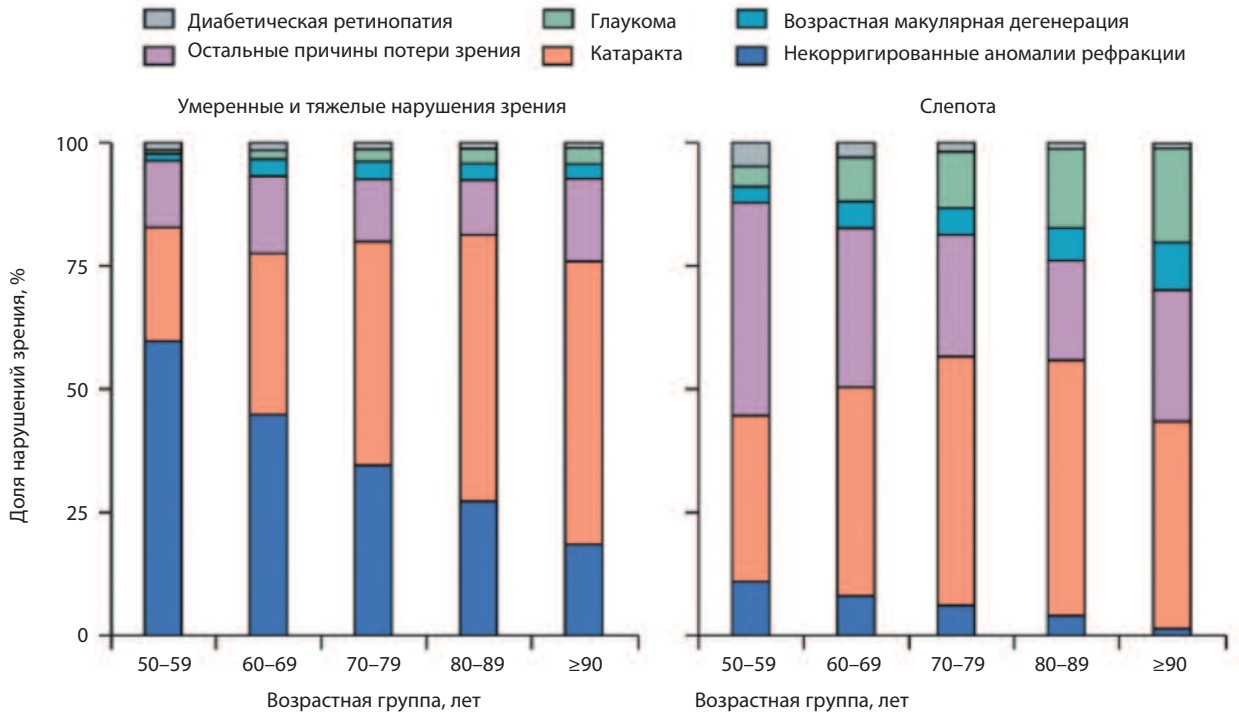
Актуальность. Многие причины нарушений зрения являются предотвратимыми или излечимыми. По мере старения населения во всем мире растет потребность в офтальмологической помощи. Нами была произведена оценка распространенности и относительного вклада предотвратимых причин слепоты и нарушений зрения во всем мире в 1990–2020 гг. Наша цель состояла в сравнении результатов с целевыми показателями «Глобального плана действий» Всемирной ассамблеи здравоохранения (WHA GAP) по снижению распространенности во всем мире предотвратимых нарушений зрения, таких как катаракта и некорригированные аномалии рефракции, на 25% в 2010–2019 гг.

Методы. Мы провели систематический обзор и метаанализ данных обследования определенных групп населения на предмет выявления глазных болезней, полученных с января 1980 г. по октябрь 2018 г. Мы подобрали иерархические модели, чтобы оценить распространенность (с 95% интервалами неопределенности – UI) умеренных и тяжелых нарушений зрения (острота зрения от <6/18 до 3/60) и слепоты (<3/60 или сужение поля зрения до 10° от центра) в зависимости от причин, возраста, региона и года. Из-за нехватки данных по лицам молодого возраста мы сконцентрировались на анализе данных взрослых в возрасте от 50 лет и старше.

Результаты. Общая распространенность предотвратимых нарушений зрения и слепоты у взрослых в возрасте 50 лет и старше во всем мире не изменилась с 2010 г. по 2019 г. (процентное изменение составило -0,2% [95% UI от -1,5 до 1,0]; в 2019 г. распространенность составила 9,58 случая на 1 тыс. человек [95% IU от 8,51 до 10,8], в 2010 г. она составила 96 случаев на 1 тыс. человек [от 86,0 до 107,0]). Стандартизированная по возрасту распространенность предотвратимой слепоты снизилась на -15,4% [от -16,8 до -14,3], в то время как распространенность предотвратимых умеренных и тяжелых нарушений зрения не изменилась (0,5% [от -0,8 до 1,6]). При этом произошло увеличение числа случаев как предотвратимой слепоты (10,8% [от 8,9 до 12,4]), так и умеренных и тяжелых нарушений зрения (31,5% [от 30,0 до 33,1]). Основными причинами слепоты у лиц в возрасте 50 лет и старше по всему миру в 2020 г. были катаракта (15,2 млн случаев [95% IU 12,7–18,0]), глаукома (3,6 млн случаев [2,8–4,4]), некорригированные аномалии рефракции (2,3 млн случаев [1,8–2,8]), возрастная макулярная дегенерация (1,8 млн случаев [1,3–2,4]) и диабетическая ретинопатия (0,86 млн случаев [0,59–1,23]). Основными причинами умеренных и тяжелых нарушений зрения были некорригированные аномалии рефракции (86,1 млн случаев [74,2–101,0]) и катаракта (78,8 млн случаев [67,2–91,4]).

Интерпретация результатов. Результаты демонстрируют, что офтальмологическая помощь способствовала наблюдаемому снижению стандартизированных по возрасту показателей предотвратимой слепоты, но не умеренных и тяжелых нарушений зрения, и что в условиях старения населения во всем мире целевые показатели достигнуты не были.

Относительный вклад каждого случая в общую распространенность слепоты и умеренных и тяжелых нарушений зрения в 2020 г. по возрастным группам



Гинекология

Европейский консенсус относительно необходимости кольпоскопии

Redman CWE, Kesic V, Cruickshank ME et al. European Federation for Colposcopy and Pathology of the Lower Genital Tract (EFC) and the European Society of Gynecologic Oncology (ESGO). European consensus statement on essential colposcopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021; 256: 57–62.

Европейский консенсус относительно необходимости кольпоскопии предлагает стандарты, предназначенные для обычных кольпоскопистов, которые работают с женщинами, направленными на исследование из-за аномальных результатов скрининга на рак шейки матки (цитология и ВПЧ-тест) или подозрительных изменений шейки матки. В статье приведены рекомендации, касающиеся задач и непосредственного проведения кольпоскопии. Представлены рекомендации по технике проведения кольпоскопии, решению распространенных проблем, связанных с проведением кольпоскопии, лечению, а также по наблюдению пациентов после лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии или ранних стадий рака шейки матки. Кольпоскопист должен принять продуманное решение относительно ведения каждой из направленных к нему пациенток и организовать соответствующее наблюдение. Рак шейки матки попрежнему остается одной из основных проблем здравоохранения; повышение качества медицинской помощи может быть обеспечено лишь при наличии структурированных рекомендаций для женщин с аномальными мазками или подозрительными изменениями шейки матки.

Ответ на клиническую задачу «Пациент 27 лет с болями в области поясницы и бедра и повышением температуры тела»

Correct answer on clinical case "Patient aged 27 with lower back and hip pain, high body temperature"

Верный ответ: Б – Остеомиелит костей таза.

С учетом показателей температуры тела (38–39 °С), длительности лихорадки (более 2 нед) и неясности диагноза после проведения рутинных методов исследования данную клиническую ситуацию можно трактовать как лихорадку неясного генеза (ЛНГ). Диагностический поиск у больных ЛНГ требует выделения дополнительного признака (признаков), позволяющего сузить круг поиска и высказать конкретную диагностическую гипотезу (гипотезы). У данного пациента такой признак может быть клиническим (выраженный болевой синдром в области нижнего отдела позвоночника и таза), лабораторный (нормохромная анемия), анамнестический (падение с велосипеда, с травматическим ушибом, по меньшей мере). Болевой синдром наиболее вероятно обусловлен костно-суставной патологий. Предположение о туберкулезном и анкилозирующем спондилите маловероятно (острое начало, высокая лихорадка, отсутствие неврологической симптоматики). Принимая во внимание указание на ушиб (падение с велосипеда), можно предполагать вероятность остеомиелита с локализацией в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Анемия является неспецифическим признаком, и в данном случае связана, скорее всего, не с поражением костного мозга при миеломной болезни (нормальные показатели других ростков), а с наличием активного воспалительного процесса (анемия хронических заболеваний), в том числе при остеомиелите. При обычном рентгенологическом исследовании не всегда удается выявить очаги костной деструкции. В связи с этим проведено сканирование костей, при котором выявлено повышенное накопление изотопа в подвздошной кости. Таким образом, результаты сканирования скелета в сочетании с клинической картиной заболевания позволяют с наибольшей вероятностью предполагать наличие остеомиелита тазовых костей (преимущественно подвздошной кости). Диагноз был подтвержден при морфологическом исследовании трепаната, полученного с помощью трепанобиопсии подвздошной кости.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.