

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

Кафедра терапии и подростковой медицины

ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

V Научно-практическая конференция

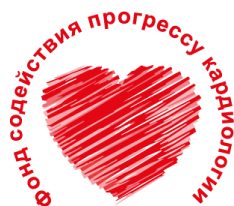
«Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов»

19 февраля 2025 года

Москва

СБОРНИК ИЗБРАННЫХ СТАТЕЙ

под редакцией профессора Мамедова М.Н.



Рецензент: Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия.

Сборник избранных статей/под ред. Мамедова М.Н. V Научно-практическая конференция «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов». 19 февраля 2025. М.: Фонд «Кардиопрогресс». 2025. 97 с.

В настоящем сборнике представлено 10 статей экспертов из разных городов РФ, посвященные актуальным проблемам коморбидности различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, а также отдельных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В частности, рассматриваются распространенность, диагностика, лечение и профилактика инфекционного эндокардита, клинические аспекты инфекционного артрита и коморбидности, пародонтит и неинфекционные заболевания. Представлены работы, посвященные взаимодействию различных острых и хронических инфекций и ССЗ. Было показано, что вакцинация против гриппа благоприятно влияет на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Издание предназначено для кардиологов, терапевтов, эндокринологов, семейных врачей и клинических ординаторов.

Для цитирования: Сборник избранных статей / под ред. Мамедова М.Н. V Научно-практическая конференция «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов». 19 февраля 2025. М.: Фонд «Кардиопрогресс». 2025. 97 с.

For citation: A collection of Selected articles / ed. Mammadova M.N. V Scientific and practical conference "Interaction of infectious and non-communicable diseases: impact on prognosis and quality of life of patients". February 19, 2025. M. : Cardioprogress Foundation. 2025. 97 p.

©Фонд Кардиопрогресс

Содержание

Предисловие	4
Арабидзе Г.Г., Пирогов А.Л., Крутовцев И.А., Павловская Е.А., Булгаков М.С.	
Инфекционный артрит в практике терапевта.....	5
Арамисова Л.С., Журтова И.Б., Губачикова А.М.	
Прогнозирование исходов COVID-19 у пациентов с СД и ожирением: подход, основанный на создании предсказательной модели.....	17
Горячева О.Г.	
Легочная артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека.....	23
Дедов Д.В.	
Острые респираторные вирусные инфекции: анализ ассоциаций с развитием сердечно-сосудистых осложнений.....	35
Дедов Д.В.	
Вакцинация против гриппа и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	42
Джанибекова А.Р.	
Профилактика инфекционного эндокардита сегодня: наши возможности в реальной клинической практике.....	53
Канаева Т.В., Кароли Н.А.	
Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19...	61
Маль Г.С., Хачатрян В.А.	
Антибиотикорезистентность и современные проблемы инфекции в практике...	70
Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Савчук Е.А., Студенцова И.В., Гиндуллина Т.Ш., Каримов А.К.	
Инфекционный эндокардит: вопросы распространенности, диагностики и клинических проявлений.....	72
Трухан Д.И.	
Коморбидность пародонтита и неинфекционных заболеваний: в фокусе неалкогольная жировая болезнь печени.....	90

Предисловие

Уважаемые коллеги!

Начиная с 2020 года, Фонд Кардиопрогресс ежегодно проводит научно-практическую конференцию «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний». Идея проведения научного мероприятия по коморбидности инфекционных и неинфекционных заболеваний возникла на фоне пандемии коронавирусной инфекции. Первые исследования продемонстрировали, что осложнения и смертельные исходы у лиц с коронавирусной инфекцией зарегистрированы среди лиц пожилого возраста и с наличием хронических заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и онкологические заболевания. Это обстоятельство позволило более широко проанализировать ситуацию, а именно взаимодействие инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний. В литературе опубликованы десятки исследований, посвященные изучению ВИЧ-инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности мозгового инсульта, туберкулеза и системных воспалительных заболеваний, вирусного гепатита и ССЗ, а также внепеченочных онкологических заболеваний, сифилиса и ССЗ. В целом, общие факторы риска, истощение иммунной системы и хронический воспалительный процесс могут играть ключевую роль в развитии коморбидности инфекционных и неинфекционных заболеваний.

В настоящем сборнике представлено 10 статей экспертов из разных городов РФ, посвященные актуальным проблемам коморбидности различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, а также отдельных ССЗ.

В частности, рассматриваются распространенность, диагностика, лечение и профилактика инфекционного эндокардита, клинические аспекты инфекционного артрита и коморбидности, пародонтит и неинфекционные заболевания. Представлены работы, посвященные взаимодействию различных острых и хронических инфекций и ССЗ. Было показано, что вакцинация против гриппа благоприятно влияет на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

С учетом актуальности направления по взаимодействию инфекционных и неинфекционных заболеваний Оргкомитет в дальнейшем намерен продолжить реализацию этого проекта. Настоящее издание предназначено для кардиологов, терапевтов, эндокринологов, семейных врачей и клинических ординаторов.

Мамедов Мехман Ниязиевич

дмн, профессор, иностранный член АМН РТ

Инфекционный артрит в практике терапевта

Арабидзе Г.Г.¹, Пирогов А.Л.¹, Крутовцев И.А.^{1,2} Павловская Е.А.^{1,2}, Булгаков М.С.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО)» Минздрава России, Москва, Россия.

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Сведения об авторах

Арабидзе Григорий Гурамович, д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3370-3506

Пирогов Алексей Леонидович, д-р мед. наук, доцент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия ORCID: 0009-0001-3159-6201

Крутовцев Игорь Анатольевич, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: 0009-0005-2797-3536

Павловская Евгения Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. [ORCID: 0000-0002-5652-1580](https://orcid.org/0000-0002-5652-1580)

Булгаков Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0009-0005-7887-2313

Резюме

Представлены современные данные о патогенезе и клинической картине острого инфекционного артрита – инфекционного поражения сустава, развивающегося достаточно быстро, в течение нескольких часов или дней. Инфекционный агент располагается в синовиальной оболочке и близлежащих тканях, и у молодых людей это часто *Neisseria gonorrhoeae*. Тем не менее могут развиваться и негемококковые поражения суставов, приводящие к их быстрому разрушению.

Возбудители инфекции попадают в сустав путем прямого проникновения (например, травма, хирургическое вмешательство, пункция сустава, укусы); часто развитие из

сопредиельного очага инфекции (например, остеомиелит, абсцесс мягких тканей, инфицированная рана); гематогенное распространение из удаленного места инфекции. Септический артрит сопровождается смертностью в диапазоне от приблизительно 10% до 50% в случае полиартикулярного заболевания. Стойкое повреждение суставов наблюдается у более чем 30% пациентов. Ранняя диагностика и немедленное и эффективное лечение имеют важное значение для предотвращения тяжелых исходов, таких как необратимое разрушение сустава или смерть.

Ключевые слова: инфекция; артрит; синовит; лейкоцитарная эстераза; МРТ- магнитно-резонансная томография; антибиотики.

Конфликт интересов не заявлен.

Автор, ответственный за переписку/Corresponding authors: тел./tel.+7910 403 59 64; E-mail: arabidze@mail.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

КТ — компьютерная томография

ЛЭ — лейкоцитарная эстераза

МРТ — магнитно-резонансная томография

РА — ревматоидный артрит

СРБ — С-реактивный белок

Введение

Острый инфекционный (септический) артрит – это инфекционное поражение сустава, развивающееся в течение нескольких часов или дней. Инфекционный агент располагается в синовиальной оболочке и близлежащих тканях, и у молодых людей это часто *Neisseria gonorrhoeae*. Тем не менее могут развиваться и негемококковые поражения суставов, приводящие к их быстрому разрушению.

Возбудители инфекции попадают в сустав путем прямого проникновения (например, травма, хирургическое вмешательство, пункция сустава, укусы);

развития из сопредиельного очага инфекции (например, остеомиелит, абсцесс мягких тканей, инфицированная рана); гематогенное распространение из удаленного места инфекции.

Симптомы поражения – внезапное начало болей, внутрисуставной выпот, ограничение как активных, так и пассивных движений, обычно в одном суставе. Диагноз требует исследования синовиальной жидкости и посева.

Лечение предполагает внутривенное введение антибиотиков и дренирование сустава.

Эпидемиология и патогенез инфекционного артрита

Ежегодная заболеваемость септическим артритом колеблется от 1 до 35 случаев на 100 000 человек в западных странах [1]. Из-за увеличения числа ортопедических инфекций и старения населения, а также более широкого использования иммуносупрессивной терапии и инвазивных процедур заболеваемость септическим артритом со временем растёт.

Факторы риска инфекционного артрита

Пожилой возраст (50% взрослых пациентов составляют лица > 60 лет).

Алкоголизм.

Артроцентез (очень маленький риск), внутрисуставные инъекции или хирургическое вмешательство на суставе.

Бактериемия.

Рак.

Хронические заболевания (например, легких, печени).

Диабет.

Гемодиализ.

Гемофилия.

Инфекции суставов в анамнезе.

Иммунодефициты, включая ВИЧ-инфекцию.

Иммуносупрессивная терапия, включая применение глюкокортикоидов.

Внутривенное использование наркотиков.

Искусственные суставы.

Ревматоидный артрит.

Факторы риска возникновения инфекций, передающихся половым путем (например, большое число половых партнеров, отказ от использования барьерных контрацептивов).

Серповидно-клеточная анемия.

Кожные инфекции.

Системная красная волчанка.

Несколько факторов, включая старение населения, растущую устойчивость к антибиотикам, рост инфекций, связанных с ортопедическими процедурами и более широкое использование иммуномодуляторов, способствуют росту септического артрита среди населения в целом [2].

Кроме того, наличие предыдущих заболеваний суставов, таких как ревматоидный артрит (РА), остеоартрит, кристаллические артропатии и другие формы воспалительного артрита, является предрасполагающим фактором для развития инфекционного артрита. В частности, частота септического артрита примерно в 10 раз выше у пациентов с РА по сравнению с общей популяцией. Частота септического артрита увеличивается не только у пациентов с артритом другой этиологии, но и у людей, страдающих хроническими и иммунодепрессивными заболеваниями, такими как диабет, лейкопения, цирроз, гранулематозные заболевания, рак, гипогаммаглобулинемия, пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и потребители внутривенных наркотиков.

Гемодиализ был отмечен как важный фактор риска септического артрита. Кроме того, проникающая травма, включая укусы животных и местные терапевтические внутрисуставные инъекции кортикостероидов, могут вызвать септический артрит в

атипичных суставах. Недавняя операция на суставах также связана с повышенным риском инфекции [3].

Септический артрит связан со значительной смертностью и заболеваемостью. Более того, это ревматологическая чрезвычайная ситуация, поскольку необратимое разрушение сустава и, как следствие, потеря функции сустава могут произойти достаточно быстро. Септический артрит сопровождается смертностью в диапазоне от приблизительно 10% до 50% в случае полиартикулярного заболевания. Стойкое повреждение суставов наблюдается у более чем 30% пациентов. Ранняя диагностика и немедленное и эффективное лечение имеют важное значение для предотвращения тяжелых исходов, таких как необратимое разрушение сустава или смерть.

Наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, плечевые и локтевые суставы [2]. Распространенным механизмом заражения является гематогенное распространение на сосудистую синовиальную оболочку, и после инфицирования хрящевой матрикс быстро разрушается. Бактериальная инокуляция синовиальной оболочки может возникнуть в результате проникающей травмы сустава или смежного распространения, связанного с остеомиелитом или кожной инфекцией. Экспрессия белковых продуктов хозяина, предназначенных для содействия заживлению суставов, может непреднамеренно способствовать дальнейшей бактериальной колонизации. Кроме того, низкий уровень жидкости в замкнутом пространстве сустава может дополнительно способствовать бактериальной инфекции [4].

У взрослых самой частой причиной острой инфекции суставов являются бактерии, которые можно подразделить на гонококковые и негонококковые (табл. 1). Это важно различать, потому что гонококковые инфекции являются гораздо менее разрушительными для суставов. Несколько исследований последовательно показали, что *S. aureus* является преобладающим возбудителем, на долю которого приходится 40–54% случаев во всех возрастных группах и группах риска. За ними следуют стрептококки, еще одна грамположительная бактерия, на долю которой приходится 18–28% случаев. Третья группа включает грамотрицательные палочки, такие как *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, на долю которых приходится 15–19% случаев [5]. В целом у взрослых *Staphylococcus aureus* является наиболее частой причиной инфекционного артрита. Кроме того, устойчивость к метициллину стала чаще наблюдаться у бытовых штаммов *S. aureus*.

Микроорганизм размножается в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке. Некоторые бактерии (например, *S. aureus*) продуцируют факторы вирулентности (адгезины), обеспечивающие бактериальную пенетрацию, закрепление и инфицирование суставных тканей. Другие бактериальные продукты (например, эндотоксины грамотрицательных микроорганизмов, фрагменты клеточной стенки, экзотоксины грамположительных микроорганизмов, иммунные комплексы, образованные бактериальными антигенами и антителами хозяина) усиливают воспалительную реакцию. Нейтрофилы мигрируют в сустав и обеспечивают фагоцитоз микроорганизмов. Этот процесс сопровождается аутолизом нейтрофилов с высвобождением лизосомальных ферментов, повреждающих синовиальную жидкость, связки и хрящ. Таким образом, нейтрофилы играют двойную роль: и защитную, и повреждающую. Суставной хрящ может разрушиться за несколько часов или дней.

Кроме того, синовит может персистировать даже после эрадикации микроорганизмов антибиотиками. Персистенция антигенов – продуктов распада бактерий и инфекционных агентов, особенно гонококковых, – может повреждать хрящ, обуславливая его антигенные свойства; при этом могут развиваться иммуно-опосредованные, «асептические», хронические воспалительные синовиты совместно с адьювантным эффектом бактериальных компонентов и иммунных комплексов [1].

Таблица 1

Негонококковые наиболее распространенные возбудители инфекционного артрита.

Микроорганизмы
Грамположительные кокки
Метициллин-чувствительный <i>золотистый стафилококк</i> (<i>S. Aureus</i>)
CA-MRSA
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus pneumonia</i>
Грамотрицательные палочки
Бруцелла
Сальмонелла
<i>Escherichia coli</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>

CA-MRSA — внебольничный метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

Симптоматика острого инфекционного артрита

В течение нескольких часов или дней у больных с острой инфекцией суставов развиваются умеренная или сильная боль в суставах; при осмотре сустав горячий, болезненный, иногда эритематозный, с наличием выпота и ограничением активных и пассивных движений. Системные симптомы могут быть минимально выражены или отсутствовать, хотя у пациентов с бактериемией, особенно при наличии вирулентного патогена, такого как *S. aureus*, бета-гемолитические стрептококки или грамотрицательные бациллы, могут присутствовать признаки сепсиса.

У детей и подростков могут обнаруживаться неспособность к самостоятельным движениям пораженной конечности (псевдопаралич), раздражительность, нарушение питания; температура тела может быть, как нормальной, так и субфебрильной, и высокой. Гонококковый артрит может вызвать характерный синдром под названием дерматит-полиартрит-тендовагинит.

Классические проявления включают:

Лихорадку (от 5 до 7 дней)

Множественные очаги поражения (петехии, папулы, пустулы, геморрагические везикулы или буллы, некротические поражения) поверхностей слизистой оболочки и кожи туловища, рук или нижних конечностей

Мигрирующие артралгии, артрит и теносиновит (часто затрагивающий несколько сухожилий) поражают чаще всего мелкие суставы рук, запястья, локти, колени и лодыжки и редко – осевые скелетные суставы

Диссеминированная гонококковая инфекция (высыпания на коже)

Симптомы первичной инфекции слизистых оболочек (уретрита, цервицита) могут отсутствовать.

Негонококковые бактериальные артриты характеризуются острой болью, значительно усиливающейся при движениях или пальпации. Большинство пораженных суставов отечны, горячи на ощупь, гиперемированы. Более чем у 50% больных температура тела нормальная или повышается до субфебрильной; только у 20% развивается озноб. Вирулентные организмы (например, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) вызывают в целом более выраженный артрит, тогда как менее вирулентные возбудители (например, коагулазонегативные стафилококки, *Propionibacterium acnes*) вызывают менее выраженный артрит.

У 80% взрослых пациентов при негонококковых артритах поражается 1 сустав, чаще всего коленный, тазобедренный, плечевой, лучезапястный, голеностопный или локтевой. Более 90% детей страдают от моноартрита коленного (39%), тазобедренного (26%) или голеностопного (13%) суставов [6].

Диагностика острого инфекционного артрита

- Артроцентез с последующим исследованием и посевом синовиальной жидкости.
- Посев крови.
- Обычно общий анализ крови и скорость оседания эритроцитов (или уровень С-реактивного белка (СРБ)).
- Молекулярное исследование (полимеразная цепная реакция).
- Иногда исследование с помощью методов визуализации.

Инфекционный артрит следует предполагать у больных с острым моноартритом или олигоартритом, а также при наличии других признаков, характерных для определенных синдромов инфекционного артрита (например, мигрирующего полиартрита, теносиновитов, кожных поражений, присущих диссеминированной гонококковой инфекции; мигрирующей эритемы или других симптомов болезни Лайма).

Необходимо обратить внимание даже на незначительные клинические проявления моноартикулярного или олигоартикулярного поражения у больных, получающих иммуносупрессивную терапию (например, кортикостероиды или ингибиторы фактора некроза опухоли или интерлейкина 6), имеющих факторы риска (например, РА), эндопротез, внесуставные инфекции, способные распространиться на сустав (например, генитальные гонококковые инфекции, пневмония, бактериемия, любая анаэробная инфекция) [1].

Обычная рентгенография пораженных суставов не подтверждает диагноз острой инфекции, однако может исключить другие состояния, которые иногда подозреваются (например, переломы). На ранних стадиях острые бактериальные артриты обычно

ограничиваются отеком мягких тканей и признаками синовиального выпота. Спустя 10–14 дней при отсутствии адекватного лечения могут появиться деструктивные изменения – сужение суставной щели, свидетельствующее о деструкции хряща, эрозии или очаги субхондрального остеомиелита. Визуализирующиеся в полости сустава пузырьки газа указывают на инфекцию, вызванную *Escherichia coli* или анаэробами.

Для диагностики необходимо применение методов исследования ДНК возбудителя инфекции: гибридизационные зонды, методы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и обнаружение типичных бактериальных соединений с помощью масс-спектрометрии обеспечивающие быстрые результаты. Обнаружение микроорганизмов с помощью ПЦР показало наиболее точные результаты. Однако риск заражения при биопсии, наличие фоновой ДНК, отсутствие золотого стандарта и тот факт, что методы ПЦР обнаруживают ДНК вместо живых патогенов, затрудняют интерпретацию этих тестов [7].

Диагностика септического артрита часто затруднена из-за отсутствия стандартизированных критериев. Диагноз может также основываться на определении возбудителя с помощью посева суставной жидкости, окрашивания по Грамму, гнойного вида суставной жидкости, ответа на лечение, повышения скорости оседания эритроцитов и повышения СРБ. Увеличение количества лейкоцитов и соотношения нейтрофилов в синовиальной жидкости также связано с возможной инфекцией.

Известные критерии Кохера основаны на ретроспективном анализе пациентов и дают оценку вероятности инфекционного артрита; однако они не дают окончательного диагноза [8]. Окончательный диагноз ставится при количестве нейтрофилов $>50\,000$ клеток/мм³, окрашивании по Грамму или положительном посеве суставной жидкости, при этом положительный посев является золотым стандартом для обнаружения инфекции. Учитывая инвалидность и разрушение суставного хряща воспалительными факторами, а также эффект тампонады и ишемии, вызванный увеличенным объемом сустава в результате отека, быстрая диагностика и терапия септического артрита или соответствующее хирургическое лечение имеют решающее значение, что может предотвратить будущую инвалидность, осложнения и смертность.

В недавних исследованиях использование лейкоцитарной эстеразы (ЛЭ) с чувствительностью 100%, положительной прогностической ценностью 50% и отрицательной прогностической ценностью 100% было предложено в качестве подходящего теста для диагностики септического артрита [9].

Метод иммуноферментного анализа альфа-дефензина также имеет положительную прогностическую ценность в 100% случаях; тем не менее, он требует наличия современной лаборатории и является дорогостоящим. С другой стороны, тест-полоска для мочи является недорогим методом со временем проявления около 120 секунд. Хотя специфичность тест-полоски для мочи ниже, чем у иммуноферментного анализа на альфа-дефензин, оба имеют чувствительность 100% [8]. Учитывая, что пациенты с инфекционным артритом обычно не распознаются вовремя и иногда уже получили антибактериальную терапию, которая делает клинические проявления и даже появление изменений в суставной жидкости нетипичными, ожидание проявления культуры при посеве дает бактериям возможность разрушить суставной хрящ.

Тест на ЛЭ может различать воспалительный и невоспалительный артрит; тем не менее, он может быть неэффективным для дифференциации септического артрита от других воспалительных процессов (например, метаболической формы артрита), которые приводят к повышенному накоплению нейтрофилов [10].

В одном из исследований, сочетание двух тестов - на СРБ и α -дефензин продемонстрировало чувствительность 97% и специфичность 100% для выявления суставной инфекции после протезирования сустава. Примечательно, что на результаты не влиял сопутствующий антибиотик. [11].

Визуализация может использоваться в качестве дополнительной диагностики, поскольку компьютерная томография (КТ) может не отображать аномалии на ранних стадиях инфекции. Однако КТ является лучшим методом визуализации локального отека, эрозий костей, очагов остеоза и склероза. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает лучшее разрешение для обнаружения выпота в суставах и для дифференциации инфекций костей и мягких тканей. Результаты МРТ у пациентов с септическим артритом включают выпот в суставах, разрушение хрящей и костей, абсцессы мягких тканей, отек костей и кортикальный разрыв [1].

Еще одна форма инфекционного поражения суставов, это туберкулезный септический артрит — инфекция, которая возникает внутри сустава или синовиальной жидкости и тканей сустава, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*. Она может показывать широкую вариабельность клинических симптомов и визуализационных проявлений, начиная от бессимптомного течения с нормальным рентгенологическим данными в суставах, до сильной боли с разрушением суставов, остеомиелитом и образованием абсцесса. Известны рентгенологические и магнитно-резонансные проявления туберкулезного септического артрита с большим образованием абсцесса, имитирующего опухоль мягких тканей [12].

Поражение костей и суставов составляет 9% внелегочного туберкулеза, причем наиболее часто поражаются периферические суставы позвоночника, коленных и тазобедренных суставов. Около 15–20% случаев туберкулезного септического артрита поражают тазобедренные суставы. Туберкулезный септический артрит прогрессирует медленно и хронически, из-за чего у пациента проявляются едва заметные симптомы, а отклонения в визуализации приводят к задержке диагностики. Он также может образовывать большой опухолевидный абсцесс, который легко ошибочно диагностируется как опухолевое поражение мягких тканей [13].

МРТ-визуализация и клинические проявления могут помочь дифференцировать пиогенный и туберкулезный септический артрит. Поскольку *M. tuberculosis* не вырабатывает протеолитические ферменты, как пиогенные патогены, он проявляется меньшим воспалительным процессом и относительным сохранением суставного пространства по сравнению с пиогенным септическим артритом, который характеризуется более агрессивным течением, выраженным воспалением и прогрессирующей потерей суставного пространства [14]. Наиболее значимой характеристикой визуализации для дифференциации туберкулеза от пиогенного абсцесса является стенка абсцесса. Туберкулезный абсцесс обычно имеет тонкую и гладкую стенку, тогда как пиогенный абсцесс имел толстую, неровную и узловатую стенку. С клинической точки зрения пиогенный септический артрит обычно показывает острое начало и более выраженные местные признаки воспаления, такие как покраснение и «теплое уплотнение», тогда как

туберкулезный септический артрит показывает меньший воспалительный процесс, образуя «холодный абсцесс» [12].

Лечение инфекционного артрита

Септический артрит настолько быстро приводит к разрушению, что обычно оправданы антибиотики широкого спектра действия до тех пор, пока не появятся данные о культуре или бактерии не будут идентифицированы с помощью масс-спектрометрии. Учитывая растущую значимость MRSA как причины септического артрита, начальные схемы антибиотикотерапии должны, как правило, включать антибиотик, активный против MRSA, такой как ванкомицин. Цефазолин является разумной альтернативой в регионах с низкой распространенностью MRSA. Если присутствует серьезная аллергия на ванкомицин, следует рассмотреть эмпирическую терапию с использованием линезолида или даптомицина. Септический артрит, связанный с укусами животных, следует лечить такими средствами, как ампициллин-сульбактам, которые активны против микробиоты полости рта.

В целом, септический артрит у взрослых следует лечить в течение как минимум 3 недель, что может включать период постепенной пероральной терапии. У детей с неосложненным септическим артритом может быть достаточно всего 10 дней антибиотикотерапии. Продолжительность лечения должна быть увеличена до 6 недель, если есть визуальные доказательства сопутствующего остеомиелита [6]. Септический артрит можно лечить антибиотиками в сочетании с дренированием сустава с помощью артроскопии, артроцентеза или артротомии. Дренирование сустава декомпрессирует сустав, улучшает кровоток и удаляет бактерии, токсины и протеазы. Артроцентез следует повторять ежедневно до тех пор, пока выпот не исчезнет, а посевы не станут отрицательными. Агрессивная реабилитация имеет важное значение для предотвращения контрактур суставов и атрофии мышц.

Гонококковый артрит лечится азитромицином 1 г перорально однократно плюс цефтриаксоном 1 г внутривенно один раз в день.

Цефтриаксон внутривенно продолжают вводить как минимум 24 часа после разрешения симптомов и проявлений, продолжая лечение цефиксимом перорально 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней, если доказана чувствительность микроорганизма. Если состояние пациента не улучшается на этой схеме или он не переносит цефалоспорины, необходима консультация инфекциониста. В таких случаях альтернативные схемы могут включать азитромицин плюс гемифлоксацин или гентамицин. Ципрофлоксацин 750 мг перорально 2 раза в день может быть назначен только в том случае, если микроорганизм изолирован и чувствительность его доказана. Для любой сопутствующей генитальной инфекции, вызванной *C. trachomatis*, будет адекватно применение начальной дозы азитромицина [1].

Если при окраске по Граму заподозрена негонококковая грамположительная инфекция у взрослого пациента или не обнаружено никаких микроорганизмов, то проводят следующее лечение:

- полусинтетический пенициллин (например, нафциллин 2 г внутривенно каждые 4 ч);
- цефалоспорин (например, цефазолин 2 г внутривенно каждые 8 ч);
- внутривенно ванкомицин 1 г каждые 12 часов.

Однако, поскольку в настоящее время среди внебольничных *S. aureus* распространена резистентность к метициллину, для пациентов с грамположительными кокками в кластерах при окраске по Граму или при отрицательном результате при окраске по Граму, когда подозревается наличие *S. aureus*, эмпирическим выбором является ванкомицин. Если 10% -15% выделенных бактерий являются MRSA, рекомендуется назначить клиндамицин и ванкомицин [15].

При грамотрицательные инфекции, например, у пациентов с иммуносупрессией или тяжелыми сопутствующими заболеваниями, при употреблении инъекционных наркотиков, после перенесения инфекции с применением антибиотиков или при наличии постоянного сосудистого катетера, эмпирический выбор терапии включает в себя парентеральное применение цефалоспоринов 3-го поколения с антисинегнойной активностью (например, цефтазидим 2 г внутривенно каждые 8 ч), и, в тяжелых случаях препарат из группы аминогликозидов [1].

Даже при надлежащем лечении и использовании антибиотиков уровень смертности остается на уровне 7-15% для пациентов, госпитализированных и проходящих лечение от септического артрита [16]. Кроме того, у более трети пациентов может быть необратимого разрушения суставов с последующей инвалидностью [17]. Было показано, что заболеваемость и смертность увеличиваются с возрастом, полиартикулярным поражением, наличием синтетических внутрисуставных материалов, повышенным уровнем СРБ, поражением кожи, бактериемией, низким клиренсом креатина и сопутствующими заболеваниями, такими как уже существующее заболевание суставов, сахарный диабет или РА [18]. Смертность также сильно зависит от возбудителя(ей). У пациентов, инфицированных стафилококками, наблюдается значительно более высокая смертность (56%) по сравнению с инфицированием гонококками, которое редко приводит к смерти [16].

Заключение

Септический пиогенный артрит остается значимой проблемой как для пациентов, так и для врачей. Установление правильного диагноза с помощью посева с положительной культурой и клинических симптомов имеет важное значение для назначения эффективного курса лечения, а также для учета таких специфических для пациента факторов, как аллергия на различные лекарства. После того, как диагноз установлен, первостепенное значение имеет снижение смертности и улучшение качества жизни пациентов, тесно связанные с эффективностью выбора терапии.

Литература/References

1. He M, Arthur Vithran DT, Pan L, Zeng H, Yang G, Lu B, Zhang F. An update on recent progress of the epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of acute septic arthritis: a review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13:1193645. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1193645
2. Vassallo C, Borg AA, Farrugia D, Mercieca C., Mediterr J. The epidemiology and outcomes of septic arthritis in the maltese islands: a hospital-based retrospective cohort study. *Rheumatol.* 2020;31:195–205. DOI: 10.31138/mjr.31.2.195

3. Kaye AD, Greene D, Alvarez-Amado AV, Townsend HL, Forte M, Vasterling M, Hirsch JD, Howard J, Ahmadzadeh S, Willett O, Kaye AM, Shekoohi S, Varrassi G. Pathophysiology and Evolving Treatment Options of Septic Arthritis: A Narrative Review. *Cureus*. 2024 Jul 31;16(7):e65883. DOI: 10.7759/cureus.65883
4. Combs K, Cox K. Clinical outcomes involving patients that develop septic arthritis with methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* versus methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Orthop*. 2018;15:9–12. DOI: 10.1016/j.jor.2017.11.007
5. Jin T. Exploring the role of bacterial virulence factors and host elements in septic arthritis: insights from animal models for innovative therapies. *Front Microbiol*. 2024 Feb 12;15:1356982. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1356982
6. Ross JJ Septic arthritis of native joints. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31(2): 203–218. DOI: 10.1016/j.idc.2017.01.001
7. Fenollar F., Roux V., Stein A., Drancourt M., Raoult D. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections analysis of 525 samples. *J. Clin. Microbiol*. 2006;44:1018. DOI: 10.1128/JCM.44.3.1018-1028.2006
8. Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca M-L. Approach to septic arthritis. *American family physician*. 2011;84(6):653–60.
9. Colvin OC, Kransdorf MJ, Roberts CC, Chivers FS, Lorans R, Beauchamp CP, et al. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection: can we make a diagnosis using a simple urine dipstick? *Skeletal radiology*. 2015;44(5):673–7. DOI: 10.1007/s00256-015-2097-5
10. Kelly E, Cashman J. Leucocyte esterase in the rapid diagnosis of paediatric septic arthritis. *Medical Hypotheses*. 2013;80(2):191–3. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.11.026
11. Alexander S, McLawhorn H, Amar S. Hospital for Special Surgery. *The Open Orthopaedics Journal*. 2016;10:615–632. DOI: 10.2174/1874325001610010615
12. Prasetyo M, Adistana IM, Setiawan SI. Tuberculous septic arthritis of the hip with large abscess formation mimicking soft tissue tumors: A case report. *Heliyon*. 2021;7(4):e06815. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06815
13. Chiamil S.M., Abarca C.A. Imaging of the hip: a systematic approach to the young adult hip. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016;6(3):265–280. DOI: 10.11138/mltj/2016.6.3.265
14. Hong S.H., Kim S.M., Ahn J.M., Chung H.W., Shin M.J., Kang H.S. Tuberculous versus pyogenic arthritis: MR imaging evaluation. *Radiology*. 2001 Mar;218(3):848–853. DOI: 10.1148/radiology.218.3.r01fe27848
15. Ben-Chetrit E, Zamir A, Natsheh A, Nesher G, Wiener-Well Y, Breuer GS. Trends in antimicrobial resistance among bacteria causing septic arthritis in adults in a single center: A 15-years retrospective analysis. *Intern Emerg Med*. 2020;15(4):655-661. DOI: 10.1007/s11739-019-02244-8.
16. Momodu II, Savaliya V. Septic Arthritis. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
17. Roerdink RL, Huijbregts HJ, van Lieshout AW, Dietvorst M, van der Zwaard B.C. The difference between native septic arthritis and prosthetic joint infections: a review of literature. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2019;27:2309499019860468. DOI: 10.1177/23094

18. Ferrand J, El Samad Y, Brunschweiler B, et al. Morbimortality in adult patients with septic arthritis: a three-year hospital-based study. *BMC Infect Dis.* 2016;16:239. DOI: 10.1186/s12879-016-1540

Прогнозирование исходов COVID-19 у пациентов с СД и ожирением: подход, основанный на создании предсказательной модели

Арамисова Л.С.^{1, 2}, Журтова И.Б.¹, Губачикова А.М.^{3, 4}

¹ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия.

² ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Москва, Россия.

³ Санаторий ООО «Голубые ели», Нальчик, Россия.

⁴ ГБУЗ «ГКБ № 1» им. Пирогова, Москва, Россия

Сведения об авторах

Арамисова Лиана Сергеевна, врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, соискатель кафедры факультетской терапии медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, ORCID: 0000-0001-8105-4235

Журтова Инесса Борисовна, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, ORCID: 0000-0003-0668-1073

Губачикова Амина Муратовна, врач-эндокринолог, санаторий ООО «Голубые ели», поликлиническое отделение регионального эндокринологического центра ГБУЗ ГКБ № 1, ORCID: 0000-0002-0017-011X

Резюме

Статья посвящена разработке прогностической модели для определения исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом (СД) и ожирением. В ходе исследования были проанализированы данные историй болезни 645 пациентов, проходивших лечение в госпиталях г. Нальчика в период с мая 2020 г. по декабрь 2021 г. Исследуемые параметры включали демографические данные, клинические характеристики, лабораторные показатели и другие факторы. Для построения модели использовались методы машинного обучения, такие как логистическая регрессия, случайный лес, градиентный бустинг и метод опорных векторов. В результате модель логистической регрессии показала наилучшие результаты по всем основным метрикам оценки качества и эффективности работы среди всех использованных алгоритмов, ввиду чего была взята за основу.

Разработанная модель способна прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, СД и ожирением с 96 % точностью. Она доступна для использования медицинским персоналом через специализированный онлайн-ресурс по адресу <https://diabetes-obesity-covid-19.cloudpub.ru/>. Результаты расчетов помогают врачам принимать решения относительно дальнейшей стратегии лечения и наблюдения за пациентами. Модель позволяет оперативно оценивать риски и обеспечивать персонализированный подход к лечению каждого пациента, что способствует снижению числа неблагоприятных исходов при сочетании этих трех нозологий.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, COVID-19

Конфликт интересов отсутствует.

Автор ответственный за переписку/Corresponding autor: тел./tel. 89313063470; e-mail: liaramisova@gmail.com

После конца пандемии COVID-19 весь мир продолжает жить в условиях существования COVID-19. По данным ВОЗ на 4 марта 2025 года в Российской Федерации зафиксировано 24,9 млн случаев заражения COVID-19 и общее число смертей от новой коронавирусной инфекции в России насчитывает 404 тыс. человек [1]. Уже доказанным фактом является то, что самый высокий уровень летальности наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца и др.) и эндокринной патологиями, такими как сахарный диабет (СД) и ожирение [2-7]. Комбинация метаболических заболеваний определяет актуальность анализа неблагоприятных исходов для обоснования тактики ведения пациентов именно данной категории [10-10]. Вместе с тем, количество накопленных медицинских данных неуклонно растет, что диктует необходимость применения новых технологий, в том числе различных прогностических моделей. Так, в марте 2025 г., если в поисковую строку одной из основных библиотек Pubmed ввести запрос «COVID-19 prognostic model», мы увидим более 1300 работ.

Целью нашей работы была разработка схожей модели прогнозирования исхода у пациентов с сочетанием COVID-19, СД и ожирения.

Настоящее исследование проводилось в период пандемии COVID-19 на базе двух госпиталей в г. Нальчик, обслуживавших преобладающую часть городского и сельского населения Кабардино-Балкарской республики. Исследование носило ретроспективный характер: проанализированы данные более 1 тыс. историй болезни и отобрано согласно

критериям включения и исключения 645 пациентов (378 женщин и 267 мужчин), которые проходили стационарное лечение в период с 01.05.2020 г. по 31.12.2021 г. Критериями включения в исследование стали: возраст старше 18 лет; лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция; наличие СД и/или ожирения в группах сравнения. Критериями исключения были: наличие аутоиммунных и онкологических заболеваний в стадии обострения; ВИЧ-инфекции; АГ 3 степени, резистентная к лекарственной терапии, и с кризовым течением; отсутствие достаточного объема (более 60%) данных рассматриваемых параметров. Далее осуществлялся комплексный анализ более 120 параметров из историй болезни: клинико-демографических, лабораторных, инструментальных показателей, структуры коморбидной патологии, а также терапевтических подходов. Статистическая обработка данных производилась с использованием классических методов статистики в программах «Stattech» (версия 4.0, ООО «Статех», Россия) и IBM SPSS (версия 27.0, IBM Corp, США) и методов машинного обучения (Python 4.0). На их основе производился поиск предикторов неблагоприятного исхода для дальнейшего обучения предсказательной модели. Использовались следующие методы для выделения предрасполагающих к более тяжелому течению и летальному исходу факторов: рекурсивного исключения признаков, отбор признаков и анализ главных компонент, Lasso-регуляризация. Анализ необходимого количества предикторов при построении модели машинного обучения методом анализа главных компонент (Principal Component Analysis, PCA) представлен на рисунке 1.

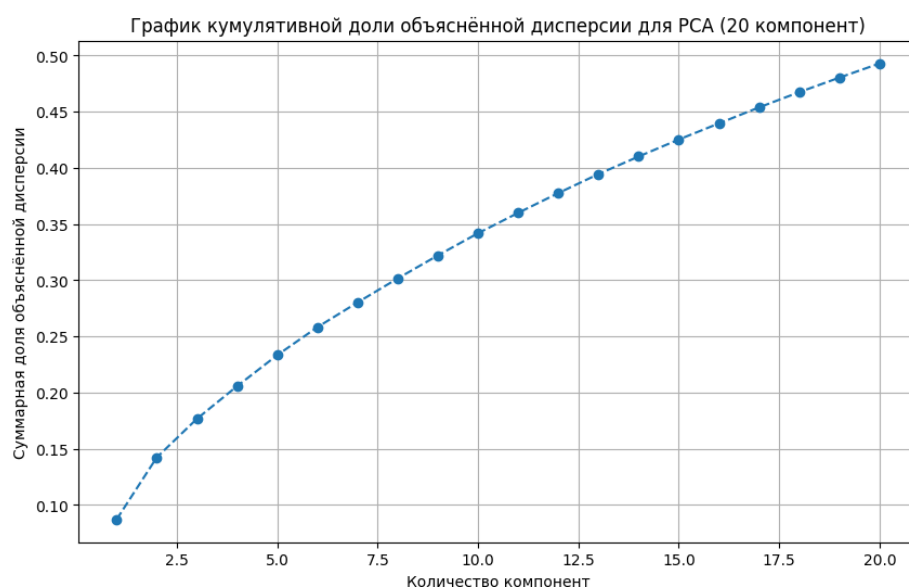


Рис. 1. Анализ главных компонент при построении модели неблагоприятного исхода

Примечание. Ось X (количество компонент) показывает количество главных компонент, которые учитываются в РСА. Каждая компонента – это линейная комбинация исходных переменных, упорядоченных по убыванию объяснённой дисперсии. Ось Y (суммарная доля объяснённой дисперсии) показывает долю общей дисперсии данных, объяснённой выбранным числом компонент. Это кумулятивное значение – с каждой добавленной компонентой доля увеличивается.

Как видно на рисунке 1 первые компоненты объясняют большую часть вариативности данных, что видно на графике. Затем график замедляется, что указывает на то, что добавление новых компонентов даёт всё меньший вклад в объяснение дисперсии. Так, например, 20 компонент объясняют около 45% вариативности в данных, а оставшиеся компоненты имеют меньшую значимость. Полагаясь на этот анализ, нами за основу были взяты 20 основных признаков и дополнительно добавлены по мере дальнейшего анализа еще несколько параметров. В итоговую версию модели были включены данные о возрасте и поле, коморбидном статусе, ИМТ, уровне гликемии и ряде маркеров системного воспаления, получаемой терапии (терапия сахароснижающими препаратами и глюкокортикоидами). С целью обучения модели использовались классические алгоритмы машинного обучения, такие как логистическая регрессия, случайный лес, метод опорных векторов и градиентный бустинг. Они позволили получить различия в предсказательной мощности и интерпретируемости, что дало нам возможность подобрать наилучшее решение для нашей задачи. По 5 оцениваемым метрикам качества работы модели (точность (Accuracy) и точность (Precision), полнота, F1-мера, ROC-AUC) наилучшими показателями обладала модель логистической регрессии, в связи с чем она была выбрана для дальнейшего использования в данной задаче. Далее данные пациентов были разделены на две части в соотношении 80 % к 20 %: обучающая выборка (использовалась для обучения модели и состояла из 515 пациентов) и валидационная выборка (применялась для проверки качества модели на новых данных и состояла из 130 пациентов). Окончательная оценка модели проводится на валидационной выборке для проверки, как хорошо модель справляется с новыми данными. И по результатам этой проверки итоговая поверхность под ROC-кривой составила 0,998, что характеризует модель как модель “идеального” качества.

В настоящее время прогностическая модель доступна по ссылке <https://diabetes-obesity-covid-19.cloudpub.ru/>. Модель предсказывает результат вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, СД и ожирением в процентном

соотношении. Разработано 2 варианта алгоритма действия по результатам предсказания. Первый, когда модель прогнозирует вероятность неблагоприятного исхода менее 50%. Результатом расчета считается, что пациент относится к группе низкого риска. В таком случае со стороны медицинского персонала не требуются срочные действия (госпитализация, если пациент наблюдается амбулаторно или перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), если пациент находится в стационаре); дается рекомендация: возможно динамическое наблюдение, которое предполагает регулярный мониторинг состояния пациента. Второй сценарий, когда модель прогнозирует вероятность неблагоприятного исхода более 50%. Результатом расчета является отнесение пациента в группу высокого риска. Рекомендации включают госпитализацию в стационар для постоянного наблюдения в случае амбулаторного обращения или перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для предотвращения критических ситуаций, если это уже госпитализированный пациент. Таким образом, подход, основанный на создании предсказательной модели полезен для принятия решения в отношении тактики ведения больных с метаболическими нарушениями и осуществления персонализированного подхода к каждому пациенту.

Заключение

Модель прогнозирования исхода COVID-19 у пациентов с СД и ожирением может являться дополнительным инструментом для предупреждения увеличения количества неблагоприятных исходов. Набор необходимых признаков обычно всегда известен практикующим врачам и такого рода модели позволяют с небольшой временной и иной трудозатратностью быстро проводить сортировку и маршрутизацию больных COVID-19 и своевременно проводить терапию.

Литература/References

1. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2025. URL: <https://covid19.who.int> (дата обращения: 04.03.2025).
2. Shafiee A, Teymouri Athar MM, Nassar M, et al. Comparison of COVID-19 outcomes in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(6):102512. DOI: 10.1016/j.Dsx.2022.102512
3. Akhkubekova Z. A., Kambachokova Z. A., Kamyshova E. A. and others. Features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 against the background

- of cardiovascular diseases. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2022. 17. 1(97): 23-27. Russian (Ахкубекова З. А., Камбачокова З. А., Камышова Е. А. и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский вестник Башкортостана. 2022. 17. 1(97): 23-27).
4. Singh AK, Khunti K. COVID-19 and diabetes. Annu Rev Med 2022;73:129–147.
 5. Aramisova L.S., Zhurtova I.B., Gubachikov A.M. Diabetes mellitus and the new coronavirus infection: a look into the past, conclusions for the future on prevention and therapeutic tactics. Pharmaceutical library. 2023. 30(12): 27-31. Russian (Арамисова Л.С., Журтова И.Б., Губачикова А.М. Сахарный диабет и новая коронавирусная инфекция: взгляд в прошлое, выводы на будущее по профилактике и лечебной тактике. Фарматека. 2023. 30(12): 27-31). DOI: 10.18565/pharmateca.2023.12.27-31
 6. Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Gurevich K.G. et al. Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology. Medical Council. 2022;16(6):44–9. Russian (Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г. и др. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. Медицинский совет. 2022;16(6):44–9). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49
 7. Ma RCW, Holt RIG. COVID-19 and diabetes. Diabet Med 2020;37:723–725.
 8. Salvy S.J., Datta G.D., Yu Q., Lauzon M., Hussain S.K., Cheng S., Ebinger J.E., Goodarzi M.O., Figueiredo J.C. How useful are body mass index and history of diabetes in COVID-19 risk stratification? PLoS ONE. 2022;17:e0265473. DOI: 10.1371/journal.pone.0265473
 9. Guo W, Li M, Dong Y et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020:e3319
 10. de Paula Silva-Lalucci MP, Marques DCS, Valdés-Badilla P, Andreato LV, Magnani Branco BH. Obesity as a Risk Factor for Complications and Mortality in Individuals with SARS-CoV-2: A Systematic Review. Nutrients. 2024 Feb 16;16(4):543. DOI: 10.3390/nu16040543

Легочная артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Горячева О.Г.

Сведения об авторе

Горячева Ольга Георгиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии, врач-кардиолог, ФГБУ ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0002-3336-229X

Резюме

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) сопровождает до 36,5 % ВИЧ-инфицированных и способствует развитию поражения легких. С целью изучить клинические, эхокардиографические и лабораторные особенности больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), инфицированных ВИЧ, на фоне ЛАГ, обследованы 160 больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН. Диагноз ЛАГ подтверждался методом эхокардиографии при определении среднего давления в легочной артерии (СДЛА), равного 25 мм рт.ст. и выше.

У 50 % больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией выявлена ЛАГ. В группе больных с ЛАГ на фоне ХСН и ВИЧ-инфекции имеется преобладание курящих и злоупотребляющих алкоголем пациентов, фибрилляции предсердий. Диастолическая дисфункция и гипертрофия левого желудочка, а также расширение левого предсердия чаще регистрировались при ЛАГ. Систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана на фоне ЛАГ была меньше, а общее периферическое сопротивление сосудов – выше. Содержание сывороточного железа и трансферрина были ниже, а уровень NT-proBNP выше при ЛАГ. Среди больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией шансы развития ЛАГ возрастают в 2,38 раз (95% ДИ 1,238-4,584, $p=0,010$), при этом риски развития ХСН в случае выявления ЛАГ у ВИЧ-инфицированных возрастают в 1,63 раза (95% ДИ 1,090-2,45). При выявлении ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) <40% у ВИЧ-инфицированных, шансы диагностики ЛАГ возрастают в 4,89 раз (95% ДИ 1,009 – 23,736; $p=0,047$), при этом риски развития ХСНнФВ при ЛАГ возрастают в 1,77 раз (95% ДИ 1,250-2,530).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хроническая сердечная недостаточность, легочная артериальная гипертензия, NT-proBNP, среднее давление в легочной артерии.

Конфликт интересов отсутствует.

Автор ответственный за переписку/Corresponding autor: тел./tel. 89824527679, e-mail: o.goryacheva@mail.ru

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДД – диастолическая дисфункция

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

КДО – конечный диастолический объем

КСО – конечный систолический объем

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛП – левое предсердие

МО – минутный объем

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

СГАД – среднее гемодинамическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СДЛА – среднее давление в легочной артерии

УО – ударный объем

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФР – факторы риска

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является одним из самых частых сосудистых осложнений вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. Патогенез развития ЛАГ при ВИЧ-инфекции включает как прямое воздействие вируса на эндотелий легочной артерии и ее ветвей, а также опосредованное действие ввиду вторичных причин — формирования клапанной сердечной патологии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), воздействия воспалительного процесса, а также влияния некоторых компонентов антиретровирусной терапии (АРТ).

С целью изучения клинических, эхокардиографических (ЭхоКГ) и лабораторных особенностей больных ХСН, инфицированных ВИЧ, на фоне ЛАГ, в многопрофильном стационаре обследовано 240 ВИЧ-инфицированных больных, из которых у 160 человек выявлены признаки ХСН [2], а у 80 из последних (50%) – признак ЛАГ. Критерием включения в данное исследование было обязательное наличие ХСН у ВИЧ-инфицированного больного, подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: больные с онкологической патологией, с девиантным поведением, с тяжелыми клапанными пороками сердца. Среди больных ХСН проводилась диагностика ЛАГ методом ЭхоКГ на аппарате VIVID T8 (GE Healthcare, США) по рекомендованной Европейским и Американским обществом ЭхоКГ методике [3, 4]. Для диагностики ЛАГ проводилось определение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) по отношению времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса (АТ/ЕТ). Измерения проводились в режиме работы импульсволнового доплера. Расчет СДЛА проводился с помощью таблицы соотношений АТ/ЕТ [4, 5]. Диагноз ЛАГ устанавливался при значении СДЛА равном или более 25 мм рт.ст. в покое в соответствии с клиническими рекомендациями [6], однако и больные с СДЛА 21-24 мм рт.ст. находятся в группе риска [7]. Среднее давление в легочной артерии у здоровых людей составляет $14,0 \pm 3,3$ мм рт.ст. [8].

Ригидность артериальной стенки определяли путем расчета общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) по гемодинамическим показателям.

ОПСС рассчитывалось по формуле: $ОПСС = СГАД \cdot 60 / МО$, кПа·с/л,

где СГАД – среднее гемодинамическое артериальное давление, мм рт.ст.; МО – минутный объем сердечного выброса, л/мин, 60 – коэффициент для перевода в секунды. МО рассчитывается по формуле: $МО = УО \cdot ЧСС$, где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

СГАД определялось по формуле: $СГАД = ((АДс - АДд) / 3 + АДд) \cdot 0,133$, где

АДс – систолическое артериальное давление, мм рт.ст., АДд – диастолическое артериальное давление, мм рт.ст., 0,133 – коэффициент для перевода в кПа.

$УО = КДО - КСО / 1000$, где УО – ударный объем (л), КДО – конечный диастолический объем (мл), КСО – конечный систолический объем (мл), 1000 – показатель для перевода в литры.

Расчет индекса Tei проводился по формуле:

Индекс $Tei = (IVCT + IVRT) / ET$, где IVCT – суммарное время изоволюметрического сокращения; IVRT – суммарное время изоволюметрического расслабления; ET – время выброса. Временные показатели рассчитывались по максимальной скорости движения латеральной и медиальной частей фиброзного кольца митрального клапана в режиме импульсволнового и тканевого доплера в апикальной позиции. Для исключения влияния ЧСС, индекс Tei определялся в нескольких циклах с выведением среднего значения.

В соответствии с полученными результатами, среди больных с ЛАГ преобладали курящие и зависимые от алкоголя личности среди которых чаще регистрировалась фибрилляция предсердий (ФП) по анамнезу (табл.1).

Таблица 1

Основные клинические и анамнестические различия в зависимости от наличия ЛАГ у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией

Признак	ЛАГ, n=80	Нет ЛАГ, n=80	p
Пол мужской, n (%)	46 (57,5)	24 (30,0)	0,414
Возраст, лет	36,0 [33,5; 40,0]	37,0 [35,0; 39,0]	0,718
Тест шестиминутной ходьбы, м	400,0 [350,0; 450,0]	350,0 [300,0; 400,0]	0,325
шкала оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности, баллов	6,0 [4,5; 7,5]	5,0 [4,0; 7,0]	0,046
ФК ХСН	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,850
Индекс массы тела, кг/м ²	20,0 [18,5; 22,9]	20,0 [17,9; 21,7]	0,481
Курение, n (%)	73 (91,2)	49 (61,2)	<0,001
Употребление алкоголя, n (%)	54 (67,5)	39 (48,7)	0,016
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (17,5)	24 (30)	0,063
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (3,75)	1(1,25)	0,311
Сахарный диабет (СД), n (%)	5 (6,25)	3 (3,75)	0,468
ФП, n (%)	5 (6,25)	0 (0)	0,023

Желудочковые нарушения ритма, n (%)	36 (45)	27 (33,7)	0,145
Асцит, n (%)	17 (21,2)	19 (23,7)	0,705
Гидроперикард, n (%)	10 (12,5)	1 (1,25)	0,004
АРТ, n (%)	10 (12,5)	17 (21,25)	0,139
Анемия, n (%)	64 (80)	66 (82,5)	0,685
Тромбоцитопения, n (%)	48 (60)	42 (52,5)	0,339
Панцитопения, n (%)	30 (37,5)	33 (41,2)	0,627

Курение является фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний, в дальнейшем осложняющихся развитием ХСН [9]. Среди ВИЧ-инфицированных ХСН, согласно нашим данным, курят 76,2 % больных. Не смотря на тот факт, что в американском реестре ВИЧ-инфицированных курение не было отмечено как фактор, влияющий на развитие ЛАГ[1], в нашем исследовании показано, что значительно больший процент курящих больных имеется в группе с ЛАГ. Не исключено, что свой вклад в развитие ЛАГ у курящих больных с ВИЧ вносит и развитие бронхообструктивного синдрома, что не уменьшает значимость курения, как ФР развития ЛАГ, к которой можно прийти несколькими патогенетическими путями.

Влияние алкоголя на развитие ЛАГ у ВИЧ-инфицированных оказалось незначимым по данным американского регистра [1], в то время как в нашем исследовании данный фактор значимо преобладал в группе больных с ЛАГ и ХСН+ВИЧ, в сравнении с группой с ХСН+ВИЧ без ЛАГ. Последнее можно определить дополнительным влиянием кардиотоксического эффекта алкоголя на сердечно-сосудистую систему больных с ВИЧ-инфекцией, поскольку известно, что алкоголь воздействует не только на кардиомиоциты, но и на эндотелий, а ЛАГ является одним из проявлений алкогольной эндотелиальной дисфункции [10, 11]. При этом, по литературным данным алкогольная зависимость является триггером развития ЛАГ[12].

Заболевание ВИЧ увеличивает вероятность развития ФП в той же или даже в превосходящей степени, по сравнению с традиционными факторами, как СД и гипертоническая болезнь [13]. В нашем исследовании случаи ФП регистрировались только у больных с ЛАГ на фоне ХСН и ВИЧ. При этом в группе больных с ХСН и ВИЧ без ЛАГ случаев ФП не зарегистрировано. Последнее указывает на возможную связь ЛАГ

и ФП у ВИЧ-инфицированных. Этому может способствовать распространенность дилатации левого предсердия (ЛП) при ЛАГ у ВИЧ-инфицированных больных.

ЭхоКГ особенности течения ЛАГ на фоне ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией представлены на рисунке 1.

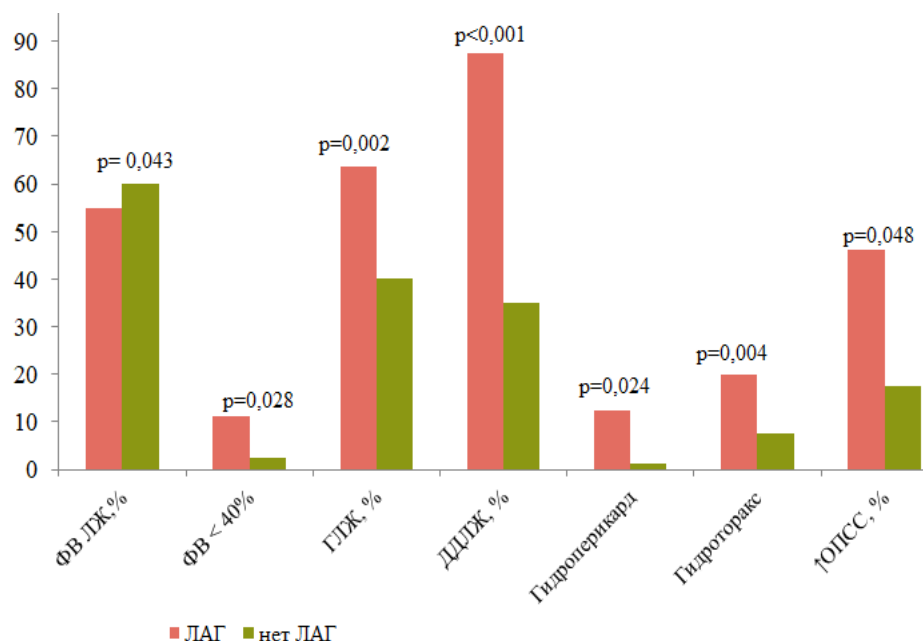


Рис. 1. ЭхоКГ особенности на фоне ЛАГ при ХСН у больных, инфицированных ВИЧ

Согласно нашим данным, больные с ЛАГ имели более низкие значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и количество пациентов с ФВ ЛЖ <40% было больше. Кроме того, гипертрофия левого желудочка и диастолическая дисфункция встречались чаще. При этом на фоне ЛАГ чаще встречались пациенты с повышенным ОПСС, гидротораксом и гидроперикардом. Более низкие значения ФВ ЛЖ в группе с ЛАГ свидетельствуют о том, что у больных ХСН, инфицированных ВИЧ, при снижении ФВ ЛЖ формируется ЛАГ вследствие недостаточности левых отделов сердца, развиваясь через полнокровие легочных вен, преодоление рефлекса Китаева с дальнейшим повышением давления в системе легочной артерии, подобный механизм описан в работе авторов Rosenkranz et al. в 2016 году [15]. Показатель ригидности артерий большого круга кровообращения – ОПСС был выше в группе с ЛАГ, вероятно по причине того, что поражение эндотелия сосудов обоих кругов кровообращения при ЛАГ, воспалительного синдрома на фоне ВИЧ-инфекции у больных с ХСН более выражено [17]. Между тем, не было выявлено различий по таким показателям, как соотношение пиков максимальной

скорости раннего наполнения левого желудочка к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца (E/e'), по показателям объемов левого желудочка. Однако значение миокардиального индекса Tei оказалось более высоким в группе больных с ЛАГ (рис. 2).

Увеличение индекса Tei происходит однонаправленно с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, ОПСС и NT-proBNP плазмы крови. На этом фоне снижается систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, указывая на прогрессирующую недостаточность правых отделов. Ригидность сосудистой стенки при ЛАГ повышается, являясь отражением поражения органа-мишени сосудистого эндотелия. Значение миокардиального индекса Tei было выше в группе с ЛАГ. Известно, что в отличие от соотношения E/e' , повышение которого фиксируется при развитии диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), индекс Tei возрастает не только при дисфункции левых, но и при дисфункции правых отделов сердца [16]. Вероятно, что диастолическая дисфункция правых камер сердца закономерно развиваясь на фоне ЛАГ, вносит свой вклад в повышение индекса Tei у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией. Объем ЛП больше у больных ЛАГ, что объясняется развитием ЛАГ у этих больных вследствие недостаточности левых отделов и гипертензии в легочных венах.

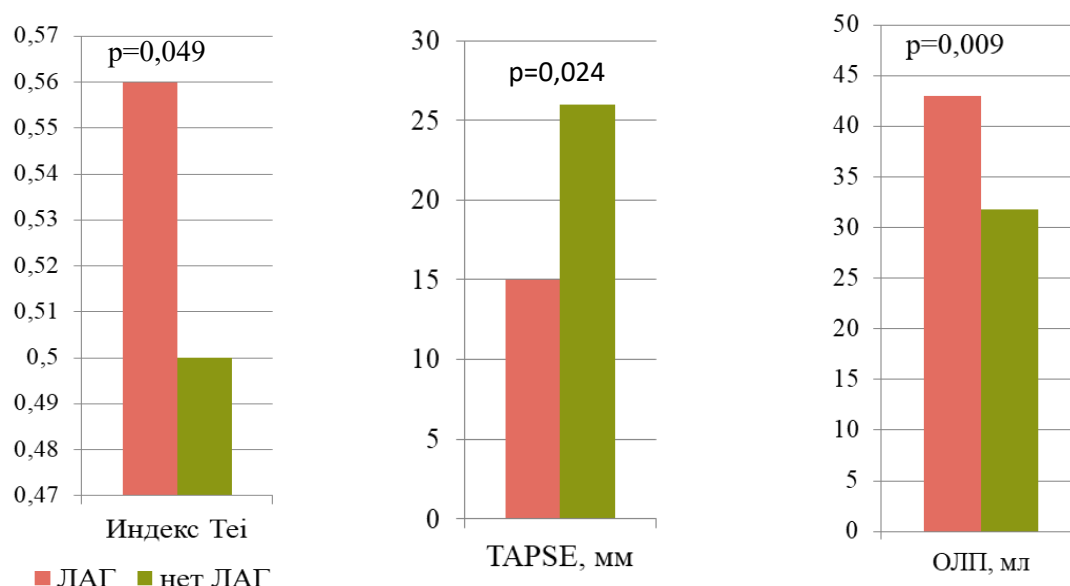


Рис.2. Показатели ЭхоКГ, характеризующие выраженность дисфункции миокарда на фоне ЛАГ и без ЛАГ у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ

По результатам анализа лабораторных данных у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, в группе с ЛАГ выявлены существенные различия по содержанию в сыворотке крови трансферрина, сывороточного железа, мочевины и мочевой кислоты, а также большее количество больных с ХСН, имеющих значение NT-proBNP ≥ 300 пг/мл в плазме крови (рис. 3).

Трансферрин, в отличие от ферритина, находится в плазме крови, а его концентрация уменьшается не только при анемии, но и при ХСН, а снижение его концентрации на 20 % и более является неблагоприятным для ХСН фактором [18]. Повышенный уровень мочевой кислоты у ВИЧ-инфицированных сигнализирует о выраженной эндотелиальной дисфункции [19]. Увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови больных ЛАГ косвенно указывает на формирование кардио-ренального синдрома на фоне тотальной эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ. Известно, что мочевина у ВИЧ-инфицированных является чувствительным маркером острого почечного повреждения и тубуло-интерстициального поражения [20].

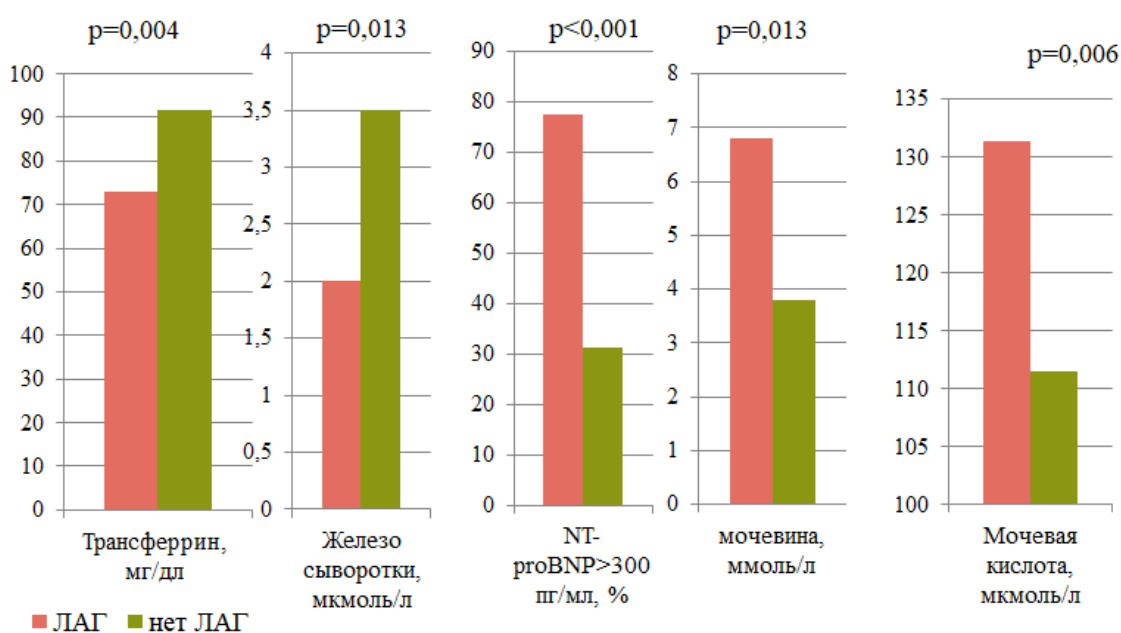


Рис. 3. Некоторые лабораторные показатели у больных ХСН, инфицированных ВИЧ, в зависимости от наличия ЛАГ

Проведен корреляционный анализ между СДЛА и некоторыми показателями, продемонстрировавшими различия при сравнении в группах. Показано наличие статистически значимой связи ($p < 0,05$) слабой силы по шкале Чеддока между СДЛА и уровнем трансферрина ($r=0,175$), сывороточным железом ($r=0,206$), NT-proBNP ($r=0,239$), ФВ ЛЖ ($r=-0,229$), индексом Tei ($r=0,257$), ОПСС ($r=0,228$), E/e' ($r=0,162$), мочевиной ($r=0,258$), мочевой кислотой ($r=0,259$).

Проведен анализ отношения шансов и рисков в аспекте развития ЛАГ относительно изучения некоторых факторов, вероятно оказывающих влияние. Получены данные о том, что при установке диагноза ХСН у ВИЧ-инфицированных шансы развития ЛАГ возрастают в 2,38 раз (95% ДИ 1,238-4,584, $p=0,010$), при этом риски развития ХСН в случае выявления ЛАГ у ВИЧ-инфицированных возрастают в 1,63 раза (95% ДИ 1,090-2,45).

При выявлении ФВ ЛЖ $< 40\%$ у ВИЧ-инфицированных, шансы диагностика ЛАГ возрастают в 4,89 раз (95% ДИ 1,009 – 23,736; $p=0,047$), при этом риски развития ФВ ЛЖ $< 40\%$ у ВИЧ-инфицированных с ЛАГ возрастают в 1,77 раз (95% ДИ 1,250-2,530).

При обнаружении ХБП у ВИЧ-инфицированных риски развития ЛАГ составляют 2,18 раз (95% ДИ= 1,047-4,536; $p=0,044$), а риски развития ХБП в случае диагностики ЛАГ возрастают в 1,46 раз (95% ДИ=1,044-2,057). Наличие ДДЛЖ в 3,18 раз увеличивает шансы развития ЛАГ (95% ДИ 1,64–6,16). Увеличение объема ЛП в 1,91 раз повышает шансы развития ЛАГ (95% ДИ 1,04-3,54).

Безусловно, в диагностике ЛАГ должен быть использован метод катетеризации сердца катетером Свана-Ганса, однако ЭхоКГ метод диагностики ЛАГ, даже имея несколько меньшую специфичность, обладает достаточной степенью чувствительности, а главное, является неинвазивным [21].

Заключение

Распространенность ЛАГ при ХСН у ВИЧ-инфицированных больных составляет 50%. На фоне ЛАГ у больных ХСН и ВИЧ более выражены проявления ДД, чаще встречаются больные со сниженной ФВ ЛЖ, у которых выше уровень NT-proBNP плазмы

крови, значение ОПСС. ДД, ХСНнФВ, увеличение объема ЛП, ХБП, гидроперикард, гидроторакс сопровождают клиническую картину ЛАГ у ВИЧ-инфицированных.

Литература/References

1. Kolaitis NA, Lammi M, Mazimba S, et al. HIV-associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Report from the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(9):1121-1124. DOI: 10.1164/rccm.202111-2481LE
2. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. and others. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020. 25(11): 311-374. Russian (Терещенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020. 25(11): 311-374). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Lang RM, Badano LP, Tsang W et al. American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;13(1):1-46. DOI: 10.1093/ehjci/jer316
4. Bazylev V.V., Babakov R.M., Bartosh F.L. et al. Comparative analysis of echocardiographic acceleration time and the ratio of acceleration time to total left ventricular ejection time with catheterization parameters in assessing the severity of aortic stenosis in patients with Normal flow High Gradient. *Medical imaging*. 2022;26(2):91-100. Russian (Базылев В.В., Бабуков Р.М., Бартош Ф.Л. и др. Сравнительный анализ эхокардиографических показателей времени ускорения и соотношения времени ускорения к общему времени выброса левого желудочка с показателями катетеризации в оценке тяжести аортального стеноза у пациентов с Normal flow High Gradient. *Медицинская визуализация*. 2022;26(2):91-100). DOI: 10.24835/1607-0763-1006
5. Rybakova MK, Mitkov VV, Baldin DG Echocardiography from M.K. Rybakova: manual: with the DVD-ROM attachment "Echocardiography from M.K. Rybakova". 2nd ed. Moscow: Publishing house "Vidar-M", 2018. 600 p. Russian (Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой: руководство: с приложением DVD-ROM «Эхокардиография от М.К. Рыбаковой». 2-е изд. М.: ИД «Видар-М», 2018. 600 с.).
6. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021. 26(12): 198-267. Russian (Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е.

- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021. 26(12): 198-267). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4683
7. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
 8. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. Respir Med. 2020 Sep;171:106099. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106099
 9. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A. and others. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. Russian (Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
 10. Williams EC, Hahn JA, Saitz R et al. Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(10):2056-2072. DOI:10.1111/acer.13204
 11. Goryacheva OG, Terekhina NA, Terekhin GA The effect of alcohol dependence on the course of chronic heart failure in patients with HIV infection. Ural Medical Journal. 2023; 22 (6): 104-111. Russian (Горячева О.Г., Терехина Н.А., Терехин Г.А. Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией. Уральский медицинский журнал. 2023; 22 (6): 104-111). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-6-104-112
 12. Donovan MK, Abdel-Rahman AA. Ethanol-induced lung and cardiac right ventricular inflammation and remodeling underlie progression to pulmonary arterial hypertension. Alcohol Clin Exp Res (Hoboken). 2024;48(7):1250-1260. DOI: 10.1111/acer.15341
 13. Park DY, An S, Romero ME et al. Incidence and risk factors of atrial fibrillation and atrial arrhythmias in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 2022;65(1):183-191. DOI: 10.1007/s10840-022-01233-w
 14. Sahay S, Tonelli AR. Pericardial effusion in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2013 Sep;3(3):467-77. DOI: 10.1086/674302
 15. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(12):942-54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv512
 16. Askin L, Yuce Eİ, Tanriverdi O. Myocardial performance index and cardiovascular diseases. Echocardiography. 2023;40(7):720-725. DOI: 10.1111/echo.15628

17. Arildsen H, Sørensen KE, Ingerslev JM et al. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2013;14(1):1-9. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01027.x
18. Campodonico J, Nicoli F, Motta I et al. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(15):1639-1646. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa112
19. Pirro M, Bianconi V, Schiaroli E et al. Elevated serum uric acid levels are associated with endothelial dysfunction in HIV patients receiving highly-active antiretroviral therapy. *Atherosclerosis.* 2018; 272:101-107. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.031
20. Ikegwuonu I, Mercy N., Perpetua N, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on the urea and creatinine of HIV/AIDS patients in Enugu Southeast of Nigeria August 2023 *International Journal of Science and Research Archive* 9(2): 979-985. DOI: 10.30574/ijsra.2023.9.2.0681
21. Dong TX, Zhu Q, Wang ST et al. Diagnostic and prognostic value of echocardiography in pulmonary hypertension: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):253. DOI: 10.1186/s12890-023-02552-y

Острые респираторные вирусные инфекции: анализ ассоциаций с развитием сердечно-сосудистых осложнений

Дедов Д.В.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия; ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Тверь, Россия.

Сведения об авторе

Дедов Дмитрий Васильевич, д-р мед. наук, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; врач-кардиолог ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Тверь, Россия. ORCID: 0000-0002-3922-3207

Резюме

Анализ данных о циркуляции вирусов имеет решающее значение для оптимизации мероприятий в области общественного здравоохранения. Болезни системы кровообращения – основная причина смертности населения. Здоровье населения является предметом рассмотрения и анализа, установления причинно-следственных связей влияния различных факторов инфекционной и неинфекционной природы, а также их комбинаций при проведении исследований в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия. Цель исследования: изучить данные зарубежной и российской литературы, в которых отражены вопросы оценки распространенности наиболее часто возникающих острых респираторных вирусных инфекций, а также ассоциации инфекционных заболеваний с развитием сердечно-сосудистых осложнений. В результате, многочисленные исследования показывали, что наибольшую опасность для сердечно-сосудистой системы представляют вирусы SARS-CoV-2 и вирус гриппа. Для острых респираторных инфекций оказались характерны некоторые общие универсальные механизмы поражения миокарда, которые включили в себя гипоксию, системное воспаление и перенапряжение правого желудочка при легочной гипертензии. Однако, отдельные особенности для определенных вирусов механизмы, по всей видимости, обеспечивают отличия в спектре и частоте сердечно-сосудистых осложнений. Вакцинация, в частности, против гриппа, по-видимому, снижала количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, хотя степень достоверности доказательств низкая. Отмечено, что для дальнейшего изучения защитного эффекта вакцины необходимы тщательные рандомизированные контролируемые исследования.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, ассоциации, сердечно-сосудистые осложнения.

Конфликт интересов отсутствует.

Автор ответственный за переписку/Corresponding autor: тел./tel. 89520679754; e-mail: dedov_d@inbox.ru

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения
ВГ – вирус гриппа
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
ВПГ – вирус парагриппа
МПВ – метапневмовирус
ОКС – острый коронарный синдром
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОСАВ – относительная сила активности вируса
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Вирусы гриппа (ВГ), респираторно-синцитиальный вирусы (РСВ), вирусы парагриппа (ВПГ), метапневмовирусы (МПВ) человека составляют большинство острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особенно среди детей в возрасте 5 лет и младше, а также пожилых людей (65 лет и старше). В литературе обсуждены вопросы сезонности возникновения инфекций, влияния температуры, влажности воздуха, экологических факторов на заболеваемость ОРВИ. Признается, что анализ данных о циркуляции вирусов имеет решающее значение для оптимизации мероприятий в области общественного здравоохранения. Отмечено, что болезни системы кровообращения (БСК)

– основная причина смертности населения. Несомненно, это обусловило актуальность изучения особенностей заболеваемости, в целом, БСК и, в частности, ишемической

болезни сердца (ИБС). Здоровье населения является предметом рассмотрения и анализа, установления причинно-следственных связей влияния различных факторов инфекционной и неинфекционной природы, а также их комбинаций при проведении исследований в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия. На основании изложенного, можно полагать, что проблема эпидемиологии и ассоциаций ОРВИ, в частности, с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) до конца не изучена и, по-видимому, нуждается в более детальном обсуждении [1-3]. В связи с этим, целью нашего исследования стало: изучить данные зарубежной и российской литературы, в которых отражены вопросы оценки распространенности наиболее часто возникающих ОРВИ, а также ассоциации инфекционных заболеваний с развитием ССО.

Получено, эпидемиологические аспекты наиболее распространенных ОРВИ рассмотрены в ряде статей. Так, в одной из них показано исследование коллектива ученых REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope (RESCEU), научно-исследовательских медицинских центров и университетов США, Бангладеш, Южно-Африканской Республики, Германии, Великобритании. Задачей работы было: изучить закономерности ежемесячной активности ВГ, РСВ, ВПГ, МПВ. Был выполнен анализ публикаций и онлайн-информации о заболеваемости людей ВГ, РСВ, ВПГ, МПВ. Период изучения составил 17 лет (с 1 января 2000 года по 31 декабря 2017 года). Исследования могли быть включены, если в них сообщались лабораторно подтвержденные данные; отмечалась стабильная практика тестирования в течение всех отчетных лет; результаты исследования вирусов среди жителей в четко определенных географических районах; агрегированные результаты исследования вирусов, по крайней мере, на ежемесячной основе. Данные собирались в три этапа, на основании выполнили расчет относительной силы активности вируса (ОСAB). Продолжительность эпидемий определялась как минимальное количество месяцев, на которое приходится 75 % годовых положительных проб. При этом каждый месяц, входящий в состав эпидемии, определялся как эпидемический месяц. Вместе с тем, с помощью параметров температуры и относительной влажности воздуха, характерные для конкретного места была смоделирована месячная ОСAB, ВГ и РСВ для прогнозирования местных средних эпидемических месяцев. В целом, было проанализировано 185 статей, а также 246, 183, 83 и 65 сайтов с информацией по ВГ, РСВ, ВПГ и МПВ соответственно. В результате, ВГ имел четкие сезонные эпидемии в зимние месяцы в большинстве районов с умеренным климатом. Однако, сроки эпидемий были более изменчивы и менее сезонны по мере удаления от экватора. РСВ отличался от ВГ.

Четкие сезонные эпидемии как в умеренных, так и в тропических регионах, начинались в конце летних месяцев в тропиках каждого полушария и достигали большинства мест с умеренным климатом в зимние месяцы. Эпидемии ВПГ наблюдались в основном весной и в начале лета в каждом полушарии. Заболевания, связанные с распространением МПВ, возникали в конце зимы и весной в большинстве районов умеренного климата. Хотя, в тропических странах сроки эпидемий были более разнообразными. Эпидемии ВГ имели более короткую продолжительность в районах с умеренным климатом и более длительную в тропиках. Продолжительность эпидемий РСВ и МПВ была одинаковой во всех регионах. Сделано заключение, что в данном исследовании впервые представлены глобальные тенденции активности ВГ, РСВ, ВПГ и МПВ по месяцам. Очевидно, что полученные результаты могли помочь в оценке прогноза месяца начала эпидемий ВГ и РСВ. В целом, информация о сезонности инфекционных заболеваний имело важное значение для планирования медицинских услуг, сроков пассивной профилактики, стратегии вакцинации против ВГ и РСВ в будущем [4]. Наряду с этим, авторы представили другое международное исследование. Оно было выполнено в научных центрах Китайской Народной Республики, Великобритании, Ливана, Австралии, Мадагаскара, Новой Зеландии, Канады, Сингапура, Малайзии, Нидерландов, Финляндии, Канады, Великобритании, Японии, Монголии, Бразилии, Руанды отразили исследование, Целью работы служило изучение глобальной эпидемиологии наиболее распространенных респираторных вирусов. Период анализа составил 5 лет (с 2010 по 2015 год). Ученые ежемесячно оценивали данные местных, региональных, национальных лабораторий из 14 стран о заболеваемости ВГ, РСВ, ВПГ населения 14 стран различных регионов мира. В результате, в странах Северного полушария с умеренным климатом пики заболеваемости ВГ и РСВ не совпадали на 2-6 месяцев с таковыми в Южном полушарии. С одной стороны, в тропических районах отмечались колебания заболеваемости этими вирусами в течение года, а с другой стороны, субтропических районах, наблюдались отчетливые полугодовые пики для ВГ, но не для РСВ и ВПГ. В конечном итоге, ученые пришли к выводу, что, в целом, можно было отметить определенную синхронность пиков заболеваемости ВГ и РСВ во всем мире и даже в странах различных регионов мира (Канада, Великобритания, Австралия), находящихся на значительном расстоянии друг от друга [5].

В статье академика Российской академии Наук, Генерального директора ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова», главного кардиолога Минздрава России, Заслуженного

врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора С.А. Бойцова указано, что инфекционные заболевания не утратили свою значимость в плане влияния на смертность от неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и болезни органов дыхания. Данные о том, что эпидемии респираторных заболеваний сопровождались повышением смертности населения от ССЗ, известны с начала 30-х годов XX века. Как следовало из результатов анализа Dutch Central Bureau of Statistics с 1967 по 1989 г., во время эпидемий гриппа на один официально зарегистрированный случай смерти непосредственно от гриппа пришлось 2,6 случая смерти от причин, связанных с гриппом. При этом доля смертей от ССЗ и болезней органов дыхания составила 47% и 23% соответственно. Помимо этого, Т.С. Салтыковой (2008) было показано, что в Москве во время эпидемии гриппа в период 1992–2007 гг. между заболеваемостью гриппом и смертностью от ССЗ и болезней органов дыхания в различных возрастных группах имелась статистически значимая связь. При этом положительная корреляция между заболеваемостью гриппом и смертностью от ССЗ сохранилась и через 2 месяца после окончания сезонного подъема ОРВИ. Это, по определению автора, могло быть обозначено как «отсроченная смертность». Кроме того, исследование, проведенное в Санкт-Петербурге в период с 1993 по 2000 г., продемонстрировало, что в период эпидемии гриппа по сравнению с межсезоньем риск смерти от инфаркта миокарда (ИМ) и ИБС повысился на 30% и 10% соответственно. Наряду с этим, по данным 10-летнего анализа, доля смертей от ИМ, связанных с гриппом, составила 3,9–5,6% в Гонконге и 3,1–3,4% в Англии и Уэльсе. В период, когда заболеваемость гриппом была в 90-м процентиле, доля смертей от ИМ, связанных с гриппом, составляла 9,7–13,6% в Гонконге и 10,7–11,8% в Англии и Уэльсе. Отмечено, что ОРВИ были ассоциированы с возрастанием повышают риск развития ССО, в частности, ИМ и инсульта. В большом обсервационном исследовании, выполненном L. Smeeth и соавт. (2004), показано, что острые инфекции нижних дыхательных путей были связаны с максимальным – пятикратным увеличением риска развития ИМ и трехкратным – инсульта в течение первых трех суток ОРВИ. В работе показано, что новая коронавирусная инфекция (НКИ) оказывала существенное влияние на показатели смертности и после выписки больных из стационаров. При этом, пациенты умирали от заболеваний, обострившихся на фоне НКИ, что соответствовало ранее упомянутому понятию «отсроченная смертность». Помимо этого, по данным D. Ayoubkhani и соавт. (2021), у лиц, перенесших COVID-19, в 3 раза большая частота ССО отмечена в течение 140 дней наблюдения после перенесенной НКИ. Кроме этого, автором отражены данные

исследования, выполненного в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Из 700 больных с НКИ, выписавшихся из ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, контакт был установлен с 613 пациентами. Из них в течение последующих месяцев умерли 4,4% (27 человек). Отмечено, что данное значение существенно выше доли всех умерших в стране в 2019 г. (1,6%). Средний возраст умерших составил $72,7 \pm 14,3$ года. Из них имели ССЗ – 88,9%, сахарный диабет – 19,2%, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) – 20%, бронхиальную астму – 8,0%, хроническую болезнь почек – 34,6%, онкологические заболевания – 11,5%. Сделано предположение, что среди ССЗ, имеющихся у больных, механизмами «отсроченной смертности» с наибольшей степенью вероятности являются острый коронарный синдром (ОКС) и острые нарушения мозгового кровообращения, по-видимому, по причине учащения эпизодов атеротромбоза в соответствующих сосудистых бассейнах на фоне индукции воспалительного процесса в интима артерий, а также провокация декомпенсации имевшейся хронической сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма. Однако, указано, что вышеизложенное предположение требует дополнительного подтверждения [6]. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза вирусных болезней и способов их лечения, вирус SARS-CoV-2 привел к 370 тыс. смертей из 18 млн случаев заболеваний в России с начала пандемии, в то время как различные штаммы вируса гриппа (А, В, С) вызывают до 3–5 млн тяжелых случаев заболевания и 250–500 тыс. смертей ежегодно. В публикации ученых из Казанского государственного медицинского университета Минздрава России отмечено, что острые респираторные инфекции (ОРИ), включая вирусы SARS-CoV-2, гриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, способны влиять не только на дыхательную систему, но и вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе: ОКС, миокардиты и перикардиты, обострение хронической сердечной недостаточности, острую сердечную недостаточность, тромбоэмболию легочной артерии и нарушения ритма. Анализ смертности за 40 лет наблюдения с 1959 по 1999 гг. также показал, что пики ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни совпадали с пиками пневмонии и гриппа. Наибольшему риску смерти от ССО, связанных с перенесенной инфекцией гриппа, подвержены люди в возрасте старше 65 лет. Риск также оказался выше после перенесенного штамма В по сравнению со штаммами гриппа А. Многочисленные серии клинических случаев сообщают о миокардите, ассоциированном с гриппом, с частотой встречаемости до 10%. Средний возраст больных составляет 30–33 года. Однако, в том числе, сообщается о случаях миокардита у детей. Инфицирование вирусом гриппа А также может осложняться

нарушениями ритма. В отличие от вируса SARS-CoV-2, который наиболее часто вызывает наджелудочковые нарушения ритма, у инфицированных вирусом гриппа чаще встречаются желудочковые нарушения ритма и полная атриовентрикулярная блокада. Вместе с тем, признается, что вопрос влияния ОРВИ на возникновение и течение уже имеющихся сопутствующих ССЗ, по мнению авторов, недостаточно раскрыт в исследованиях. С начала пандемии в России было зарегистрировано 18 миллионов случаев НКИ (SARS-CoV-2). Из них 373 тыс. случаев летального исхода, смертность от SARS-CoV-2 составила 2%. ССЗ как непосредственная причина смерти у пациентов с НКИ выявляются в 7% случаев, а наличие сопутствующих ССЗ увеличивает смертность в 10 раз. Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать такие ССЗ, как миокардит, нарушения ритма сердца, ОКС, тромбоэмболии различной локализации. Повреждение миокарда возможно из-за гипоксии и нарушения соотношения между потребностями миокарда и его снабжением кислородом. Другим фактором, вызывающим повреждение миокарда, является цитокиновый шторм. Еще одним механизмом ССО является массивное тромбообразование, характерное для SARS-CoV-2. Тромботические осложнения при НКИ встречаются гораздо чаще, чем при других респираторных инфекциях. Однако, причина этого достоверно неизвестна. Кроме этого, отмечено аритмогенное действие вируса. Оно обусловлено способностью вируса образовывать белки виропорины, которые встраиваются в клетку хозяина и служат ионным каналом. Это способствует утечке иона K^+ из клетки, развитию гипокалиемии и, в конечном итоге, нарушению формирования потенциала действия кардиомиоцитов. По данным центра по контролю и профилактике заболеваний США, ежегодно гриппом заболевают от 9 до 41 млн человек, приводя к смерти 12–54 тыс. человек ежегодно. Таким образом, смертность при гриппе варьирует от 0,1 до 1%. Вирус гриппа также способен оказывать патогенное действие на сердечно-сосудистую систему. Пандемия гриппа А (H1N1) 2009 г. стала причиной 201 200 смертей от респираторных заболеваний во всем мире. При чем, еще 83 300 смертей (41%) были связаны с ССО. 83% этих смертельных случаев приходится на людей старше 65 лет. Исследования подтверждают значительный рост смертности, связанной с ССЗ, у инфицированных вирусом гриппа. Например, в исследовании J.C. Kwong и соавт. коэффициенты заболеваемости острым ИМ в течение 7 дней после обнаружения гриппа В и гриппа А составили 10,11 и 5,17 соответственно. Многочисленные серии клинических случаев сообщают о миокардите, ассоциированном с гриппом, с частотой встречаемости до 10%. Перикардит также может являться осложнением гриппа в среднем в 1–7% случаев и способен возникать как самостоятельно, так и в виде осложнения миокардита, то есть в

виде миоперикардита. Вирус гриппа способен усугублять течение атеросклероза и приводить к нестабильности атеросклеротических бляшек, тем самым увеличивая риск ОКС. Механизм, лежащий в основе возникновения ССО при гриппе, может быть схож с таковым при SARS-CoV-2: возникновение дисфункции эндотелия и его тромбогенного состояния. Исследования на животных моделях доказывают склонность к повышенной коагуляции и формированию тромбов у животных, инфицированных вирусом гриппа. Однако склонность к коагуляции ниже, чем при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, фактор фон Виллебранда при гриппе повышается в среднем на 123–211% от нормы, а при SARSCoV-2 – до 565% у пациентов с тяжелой вирусной пневмонией. Однако есть ряд особенностей, о которых необходимо упомянуть. Вирус гриппа способен усугублять течение атеросклероза и приводить к нестабильности атеросклеротических бляшек, тем самым увеличивая риск ОКС, несколькими механизмами. Во-первых, за счет усиления, индуцируемого окисленным липопротеином низкой плотности (ox-LDL), апоптоза эндотелиоцитов. Во-вторых, вирус гриппа усиливает экспрессию матриксных металлопротеаз в атеросклеротических бляшках, которые, в свою очередь, разрушая внеклеточный матрикс, делают атеросклеротические бляшки нестабильными. Показано, что вакцинация от гриппа снижает вероятность госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пожилых пациентов с хронической болезнью почек, а также снижает риск ОКС у пожилых пациентов с ХОБЛ. При этом, мета-анализ показал, что вакцинация от гриппа снизила смертность от всех причин на 25%. Наряду с вышеизложенным, отмечено, что потенциально опасным этиологическим триггером миокардита и кардиомиопатии является аденовирус. Он имеет общий с кардиотропным вирусом Коксаки рецептор (Coxsackievirus and adenovirus receptor, CAR), связываясь с которым, аденовирус способен проникать в кардиомиоциты, реплицироваться в них и, в конечном итоге, вызывать лизис клеток. При исследовании биопсийного материала 624 пациентов с диагнозом «острый миокардит» ДНК аденовируса обнаруживался в 23% случаев. Среди 149 биопсийных материалов пациентов с диагнозом «дилатационная кардиомиопатия» аденовирус выявлялся у 14% пациентов. Другим этиологическим триггером, вызывающим ОРВИ, является РС вирус, представляющий наибольшую опасность для детей до 2 лет и пожилых людей. Наличие сопутствующих ССЗ является фактором риска для РС инфекции у пожилых людей. Частота сопутствующих ССЗ у госпитализированных по поводу РС инфекции достигает 52%, в том числе частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) 21%, ИБС, по разным данным, – от 28 до 43%. Частота ССО РС инфекции – от 14 до 24,6%, чаще всего обнаруживалась декомпенсация ХСН, острый инфаркт миокарда и

впервые возникшая фибрилляция предсердий. Вероятно, ССО возникают за счет непрямого воздействия вируса, а именно перенапряжения правого желудочка при легочной гипертензии, воздействия провоспалительных цитокинов и свободных радикалов на эндотелий. Кроме этого, показаны ассоциации единичных клинических случаев развития миокардита при заражении риновирусной инфекцией, вирусами парагриппа и метапневмовирусом [7].

Заключение

Многочисленные исследования показали, что наибольшую опасность для сердечно-сосудистой системы представляют вирусы SARS-CoV-2 и вирус гриппа.

Острые респираторные инфекции разделяют некоторые общие универсальные механизмы поражения миокарда, которые включают в себя гипоксию, системное воспаление и перенапряжение правого желудочка при легочной гипертензии.

Однако, отдельные особенные для определенных вирусов механизмы, по всей видимости, обеспечивают отличия в спектре и частоте ССО.

Вакцинация, в частности, против гриппа, по-видимому, снижала количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, хотя степень достоверности доказательств низкая. Отмечено, что для дальнейшего изучения защитного эффекта вакцины необходимы тщательные рандомизированные контролируемые исследования.

Литература/References

1. Heraud JM, Razanajatovo NH, Viboud C. Global circulation of respiratory viruses: from local observations to global predictions. Lancet Glob Health. 2019;8:e982-e983. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30277-3.
2. Mamedov MN, Kanorsky SG. International clinical trials in cardiology. (2010-2023). М. : CARDIOPROGRESS. 2024. 261p. Russian (Мамедов М. Н., Канорский С. Г. Международные клинические исследования в кардиологии. (2010–2023 годы). М. : КАРДИОПРОГРЕСС. 2024: 261 с.
3. Shastin AS, Panov VG, Gazimova VG, et al. Diseases of the circulatory system among the working-age population during the novel coronavirus infection epidemic in the Russian Federation in 2020 – 2021. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(3):19-25. Russian (Шастин А.С., Панов В.Г., Газимова В.Г. и др. Болезни

- системы кровообращения среди населения трудоспособного возраста в период эпидемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации в 2020–2021 гг. Профилактическая медицина. 2024;27(3):19-25). DOI: 10.17116/profmed20242703119
4. Li Y, Reeves RM, Wang X, et al.; RSV Global Epidemiology Network; RESCEU investigators. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1031-e1045. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5
 5. Lam TT, Tang JW, Lai FY, et al; INSPIRE (International Network for the Sequencing of Respiratory Viruses). Comparative global epidemiology of influenza, respiratory syncytial and parainfluenza viruses, 2010-2015. *J Infect*. 2019;79(4):373-382. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.07.008
 6. Boytsov SA. Influenza, new coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Cardiological Bulletin*. 2021;16(1):5-9. Russian (Бойцов С. А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. Кардиологический вестник. 2021;16(1):5–9. DOI: 10.17116/Cardiobulletin2021160115
 7. Ishmurzin GP, Serebryakova OA, Suzev KN., et al. Complications from the cardiovascular system in respiratory viral infections. *Siberian journal of clinical and experimental medicine*. 2022;37(4):31-37. Russian (Ишмурзин Г. П., Серебрякова О. А., Сюзев К. Н. и др. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при респираторных вирусных инфекциях. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(4):31–37). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37

Вакцинация против гриппа и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний

Дедов Д.В.

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь, Россия; ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Тверь, Россия.

Сведения об авторе

Дедов Дмитрий Васильевич, д-р мед. наук, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; врач-кардиолог ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Тверь, Россия. ORCID: 0000-0002-3922-3207

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у больных ишемической болезнью сердца ассоциированы с развитием острого коронарного синдрома через активацию воспалительных, коагуляционных процессов, эндотелиальной дисфункции. Это могло вызвать начало лихорадки, тахикардию, дегидратацию, секрецию провоспалительных медиаторов с развитием тромбоза коронарных артерий. Показано, что у грипп-инфицированных пациентов чаще развивался инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST. Риск развития ИМ или инсульта возрастал в первые 3 дня после начала заболевания ОРВИ.

Целью настоящей работы стало: изучение связи вакцинации, в частности, против заражения вирусом гриппа и снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Вакцинация против гриппа эффективна в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, госпитализации, а также общей смертности. Величина эффекта от вакцинации против гриппа сопоставима с воздействием, обусловленного существующими вторичными стратегиями профилактики ССЗ.

Вакцинация против гриппа снижает риск развития инфаркта на 27% через 14 дней и на 13% к 28-му дню, а риск развития инсульта уменьшается на 28% к концу первой недели после вакцинации.

У пациентов с сердечной недостаточностью вакцинация против гриппа коррелировала со снижением риска смерти, в целом, от всех причин и, в частности, от ССЗ.

Ключевые слова: грипп, вакцинация, сердечно-сосудистые заболевания, снижение риска

Конфликт интересов отсутствует.

Автор ответственный за переписку/Corresponding autor: тел./tel. 89520679754 e-mail: dedov_d@inbox.ru,

Список сокращений

ВГ – вирус гриппа

ВКЦ – вакцинация

ГРП – грипп

ИМ – инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

HFrEF – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и респираторные заболевания – важнейшие причины смертности населения в мире. Отмечено, что человек мог заболеть гриппом (ГРП) в любом возрасте. При этом, заболеваемость была связана с возрастанием смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), развитием острого коронарного синдрома (ОКС), острой сердечной недостаточности. Согласно последним рекомендациям Европейского регионального бюро Всемирной Организации Здравоохранения для уменьшения вероятности заражения вирусом гриппа (ВГ) и предотвращения последующей госпитализации необходима вакцинация (ВКЦ), особенно, лиц с ССЗ. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по инфаркту миокарда (ИМ) без острого подъема сегмента ST электрокардиограммы ежегодная ВКЦ против ГРП рекомендована всем пациентам, перенесшим ИМ.

Европейское общество кардиологов также упомянуло о важности ВКЦ от ГРП в своих рекомендациях по лечению ИМ. В связи с изложенным, вопрос анализа ассоциации между ВКЦ против ГРП у больных с ССЗ до конца не изучен и, по-видимому, нуждается в более детальном обсуждении. Выполнен обзор данных отечественной и зарубежной литературы, в которых отражены исследования ассоциации вакцинопрофилактики заражения ВГ и снижением риска ССЗ. При этом, в литературе отражено исследование ученых из Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.

Сеченова Минздрава России. В статье представлены результаты анализа взаимосвязи между инфицированием ВГ и ССЗ. Вначале описан патогенез обострения ССЗ при заболевании ГРП. Отмечено, что у больных ишемической болезнью сердца острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), к которым относился грипп, вели к развитию ОКС, в основном, через активацию воспалительных, коагуляционных процессов, эндотелиальной дисфункции. Это могло вызвать начало лихорадки, тахикардию, дегидратацию, секрецию провоспалительных медиаторов с развитием тромбоза коронарных артерий. Показано, что у ГРП-инфицированных пациентов чаще развивался ИМ без подъема сегмента ST. Они относились к более старшей возрастной категории (62–85 лет) и была выявлена корреляция с женским полом и с сопутствующими метаболическими заболеваниями. Помимо этого, риск развития ИМ или инсульта возрастал в первые 3 дня после начала заболевания ОРВИ. Вместе с тем, в работе обсуждены вопросы ВКЦ против ГРП. Сделано заключение об эффективности ВКЦ против ГРП в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, госпитализации, а также общей смертности [1].

Вместе с тем, в ряде публикаций представлен анализ связи вакцинопрофилактики против ГРП и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных сердечной недостаточностью (СН). Так, в одной из работ исследователи из Канады отразили систематический обзор и мета-анализ, в которых был обсуждены данные о том, снижала ли ВКЦ против ГРП риск ССО и смертность у пациентов с СН. Был проведен комплексный поиск в базах данных MEDLINE и EMBASE исследований, в которых изучались пациенты с СН, которые получали ВКЦ против ГРП и сообщали о результатах в течение 12 месяцев, по сравнению с пациентами с СН, которые не получали ВКЦ против ГРП. Оценивались следующие 6 исходов: смертность от всех причин, смертность, связанная с ССЗ, госпитализация от всех причин, госпитализация, связанная с ССЗ, несмертельный ИМ и нефатальный инсульт. В результате были обобщены данные 7 нерандомизированных исследований с обследованием, в целом, 247 842 пациентов. Получено, что риск смертности от всех причин и связанной с ССЗ значительно снижался в течение 12 месяцев после того, как пациент с СН получает ВКЦ против ГРП. Хотя степень достоверности доказательств была низкая. Авторы сделали вывод, что ВКЦ против ГРП, по-видимому, снижала количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, хотя степень достоверности доказательств низкая или очень низкая. В связи с этим, для дальнейшего изучения защитного эффекта ВКЦ против ГРП, в частности, у пациентов с

СН, по-видимому, необходимы более тщательные рандомизированные контролируемые исследования [2].

Кроме этого, в литературе отражена статья коллектива ученых из Канады, Индии, Филиппин, Нигерии, Китая, Замбии, в которой был рассмотрен вопрос связи ВКЦ против ГРП со снижением смертности и количества ССО у пациентов с СН. Дизайн исследования представлял собой прагматическое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 30 центрах (в основном больницах, связанных с университетами или исследовательскими институтами) в десяти странах Азии, Ближнего Востока, Африки. Среди исходов оценивали: сердечно-сосудистую смерть, несмертельный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу СН. Исходы оценивались каждые 6 месяцев. Всего в период со 2 июня 2015 года по 21 ноября 2021 года было обследовано 5129 участников. Они были рандомизированы в 2 группы: 1-я (n=2560) - получившие ВКЦ против ГРП и 2-я (n=2569) - получившие плацебо. На основании полученных данных, было сделано заключение, что снижение заболеваемости пневмонией, умеренное снижение числа госпитализаций, снижение сердечно-сосудистых событий и смертности в период пиковой циркуляции ГРП свидетельствовало об определенной эффективности вакцинопрофилактики в снижении риска ССЗ [3].

Помимо этого, авторы из Дании и США представили исследование, целью которого служило определение ассоциаций ВКЦ против ГРП с улучшением долгосрочной выживаемости у пациентов с недавно диагностированной СН. Дизайн исследования представлял собой общенациональное когортное исследование с включением в него пациентов (n=134 048), проживающих в Дании, с диагнозом СН. Период наблюдения составил 3,7 года. Охват вакцинацией в исследуемой когорте варьировал от 16 до 54 % за время исследования. Получено, что ежегодная ВКЦ, ВКЦ в сентябре-октябре, большее общее количество ВКЦ ассоциировались с большим снижением риска смерти по сравнению с периодической ВКЦ. Сделано заключение, что у пациентов с СН ВКЦ против ГРП коррелировала со снижением риска смерти, в целом, от всех причин и, в частности, от ССЗ [4].

Наряду с этим, эффективность ВКЦ против ГРП была изучена в исследовании PARADIGM-HF, которое представлено учеными из США, Канады, Шотландии, Великобритании. Целью работы служило: изучить распространенность и предикторы ВКЦ против ГРП среди участников исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), а

также исследовать ассоциации между получением ВКЦ против ГРП и сердечно-сосудистой смертью или госпитализациями по поводу СН сниженной фракцией выброса (HFrEF), госпитализациями по всем причинам, по поводу ССЗ или ГРП. Были использованы данные исследования PARADIGM-HF. Всего в работу было включено 8 099 участников. Из них: 1 769 (21%) получили прививку от ГРП. Сделано заключение, что ВКЦ против ГРП у больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ была связана со снижением риска смертности от всех причин ($p = 0,015$). Хотя нельзя определить, была ли эта связь причинно-следственной [5].

Вместе с тем, ученые представили данные исследования PARALLEL-HF, выполненного в Японии. Целью работы было: изучить распространенность ВКЦ против ГРП среди пациентов с СН, включенных в исследование PARALLEL-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEi to determine the novel beneficial treatment value in Japanese Heart Failure patients), оценить связь между получением ВКЦ и ССО, включая смерть или госпитализацию при СН. В исследовании PARALLEL-HF включили 223 пациента с HFrEF. Они были рандомизированы на ингибитор ангиотензин-рецепторов неприлизина (сакубитрил/валсартан) или эналаприл, а 97 (43%) из них получили прививку от гриппа. Получено, что ВКЦ против ГРП была связана, хотя и статистически не значимо, с более низким риском смерти от всех причин (скорректированное отношение рисков [HR]: 0,67; 95% доверительный интервал [CI]: 0,32-1,39), госпитализации, смерти от ГРП (скорректированное HR: 0,72; 95% CI: 0,46-1,11) [6].

Наряду с этим, в работе академика Российской Академии Наук, генерального директора ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, главного кардиолога Минздрава России, профессора, доктора медицинских наук, заслуженного врача Российской Федерации С.А. Бойцова отмечено, что по данным анализа Dutch Central Bureau of Statistics с 1967 по 1989 г., во время эпидемий ГРП на один официально зарегистрированный случай смерти непосредственно от ГРП пришлось 2,6 случая смерти от причин, связанных с ГРП. При этом доля смертей от ССЗ составляет 47%, а от болезней органов дыхания – 23%. Т.С. Салтыковой (2008) показано, что в Москве во время эпидемии гриппа в период 1992–2007 гг. между заболеваемостью гриппом и смертностью от ССЗ и болезней органов дыхания в различных возрастных группах найдена статистически значимая связь. При этом положительная корреляция между заболеваемостью гриппом и смертностью от ССЗ сохраняется и через 2 мес. после окончания сезонного подъема, что, по определению автора, обозначено как «отсроченная

смертность». Кроме этого, исследование, проведенное в Санкт-Петербурге в период с 1993 по 2000 г., продемонстрировало, что в период эпидемии ГРП по сравнению с межсезоньем риск смерти от ИМ повышался на 30% и от ишемической болезни сердца (ИБС) – на 10%. Вместе с тем, по данным 10-летнего анализа, доля смертей от ИМ, связанных с гриппом, составила 3,9–5,6% в Гонконге и 3,1–3,4% в Англии и Уэльсе. При этом, в период, когда заболеваемость ГРП была в 90-м процентиле, доля смертей от ИМ, связанных с гриппом, составляла 9,7–13,6% в Гонконге и 10,7–11,8% в Англии и Уэльсе. Указано, что ВКЦ против ГРП снижала риск развития ИМ на 27% через 14 дней и на 13% к 28-му дню, а риск развития инсульта уменьшался на 28% к концу первой недели после ВКЦ. Отмечено, что в нашей стране также проведено трехлетнее наблюдательное исследование, включавшее 817 человек, из них согласившихся на вакцинацию противогриппозной ВКЦ было 367 (44,9%) человек, а отказавшихся – 450 (55,1%). Через год и через два года повторно пришли на визит 778 и 747 пациентов соответственно. После получения согласия проведена ВКЦ соответственно 42,9 и 41,8% из них. При этом количество трижды ВКЦ пациентов составило 286 человек (77,9% от числа исходно ВКЦ), число трижды не ВКЦ – 379 (84,2%). В течение 36 месяцев после включения в исследование в группе ВКЦ выявлено статистически значимо меньшее, чем у не вакцинированных, число инфекционных событий (228 и 442, $p < 0,0001$). В группе ВКЦ зарегистрировано статистически значимо меньшее число случаев ухудшения течения ССЗ на одного пациента ($p = 0,04$), меньшее число госпитализаций по поводу ССЗ ($p = 0,006$) по сравнению с невакцинированными. Суммарное число случаев ИМ, мозгового инсульта, смерти от ССЗ в группе ВКЦ было статистически значимо меньше (17), чем у невакцинированных (38), $p = 0,03$. Риск развития инфекционного заболевания и острого сердечно-сосудистого осложнения (ИМ, инсульт, смерть от ССЗ) был статистически значимо ниже у вакцинированных – на 36% ($p = 0,001$) и 59% ($p = 0,008$) соответственно. В плане негативного влияния ОРВИ и гриппа, в частности, наиболее уязвимой категорией больных считаются пациенты с хронической СН (ХСН). Метаанализ 6 когортных исследований с участием 179 158 пациентов с ХСН показал, что ВКЦ против ГРП снижала риск смерти от всех причин (ОР=0,83; 95% ДИ 0,76–0,91), но не снижала риск смерти от ССЗ. Автор предположил, что величина эффекта от ВКЦ против ГРП сопоставима с воздействием, обусловленного существующими вторичными стратегиями профилактики ССЗ. В совокупности эти испытания дают возможность изучить кардиопротективные эффекты стандартных и высоких доз противогриппозных вакцин для пациентов с различными фенотипами ССЗ [7].

Заключение

ОРВИ у больных ИБС ассоциированы с развитием ОКС через активацию воспалительных, коагуляционных процессов, эндотелиальной дисфункции. Это могло вызвать начало лихорадки, тахикардию, дегидратацию, секрецию провоспалительных медиаторов с развитием тромбоза коронарных артерий. Показано, что у грипп-инфицированных пациентов чаще развивался ИМ без подъема сегмента ST. Риск развития ИМ или инсульта возрастал в первые 3 дня после начала заболевания острыми респираторными вирусными заболеваниями.

Вакцинация против гриппа эффективна в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, госпитализации, а также общей смертности. Величина эффекта от вакцинации против гриппа сопоставима с воздействием, обусловленного существующими вторичными стратегиями профилактики ССЗ.

Вакцинация против гриппа снижает риск развития инфаркта на 27% через 14 дней и на 13% к 28-му дню, а риск развития инсульта уменьшается на 28% к концу первой недели после вакцинации.

У пациентов с СН вакцинация против гриппа коррелировала со снижением риска смерти, в целом, от всех причин и, в частности, от ССЗ.

Литература/References

1. Dmitrieva OA, Mironova OI, Fomin VV. Influenza vaccination and prognosis for patients with high cardiovascular risk. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(9):1100-1105. Russian (Дмитриева О.А., Миронова О.И., Фомин В.В. Вакцинация против гриппа и прогноз для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1100-1105). DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201023
2. Gupta C, Sachdeva A, Khamar J, et al. Effectiveness of the influenza vaccine at reducing adverse events in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2022;40(25):3433–3443. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.04.039
3. Loeb M, Roy A, Dokainish H, et al. Influenza Vaccine to Prevent Adverse Vascular Events investigators. Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2022;10(12):e1835-e1844. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00432-6

4. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(5):575-586. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788
5. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al.; PARADIGM-HF Investigators. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):152-158. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.012
6. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, et al.; PARALLEL-HF Investigators. Influenza Vaccination and Cardiovascular Events in Japanese Patients With Heart Failure - Findings From the PARALLEL-HF Trial. *Circ Rep*. 2024 Aug 29;6(9):366-371. DOI: 10.1253/circrep.CR-24-0084
7. Boytsov S. A. Flu, new coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Cardiological Bulletin*. 2021;16(1):5-9. Russian (Бойцов С. А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):5-9. DOI: 10.17116/Cardiobulletin2021160115

Профилактика инфекционного эндокардита сегодня: наши возможности в реальной клинической практике

Джанибекова А.Р.¹, Хыбыртова М.Р.¹, Хапаева Ф.М.¹, Узденов М.Б.¹, Джанибекова Л.Р.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», Медицинский институт, Черкесск, Россия.

²РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск, Россия.

Сведения об авторах

Джанибекова Асият Рамазановна*, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, Черкесск, Россия.

Хыбыртова Марина Руслановна, канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии, хирургии головы и шеи, медицинского института ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», врач-невролог, Черкесск, Россия.

Хапаева Фатима Муссаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», Черкесск, Россия.

Узденов Марат Борисович, канд. мед. наук, директор медицинского института, доцент, заведующий кафедрой топографической и патологической анатомии с курсом оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», Черкесск, Россия.

Джанибекова Лейла Рамазановна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», врач-кардиолог, заведующая отделением неотложной кардиологии РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесской республиканской клинической больницы», главный внештатный специалист кардиолог Министерства здравоохранения Карачаево-Черкесской республики, Черкесск, Россия

Резюме

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) с его выраженным клиническим полиморфизмом, высокой летальностью и развитием осложнений сохраняет свое значение для клиницистов различных специальностей и в настоящее время. ИЭ можно охарактеризовать как динамично меняющееся заболевание с тенденцией к росту заболеваемости согласно данным статистики. Модификация ИЭ коснулась, как эпидемиологии самого заболевания, так и профилактических подходов. Повышение распространенности заболевания связано с рядом разнообразных причин, в том числе с неуклонным ростом интервенционных и хирургических лечебно-диагностических процедур, увеличение возраста больных. В этой связи крайне важным и актуальным является вопросы профилактики данного жизнеугрожающего состояния. В настоящее время имеются разнообразные национальные и международные согласительные документы, опубликованные научными сообществами различных стран посвященные

этой важной проблеме. Однако также остаются вопросы, касающиеся профилактики ИЭ, требующие дальнейшего исследования и тщательного анализа.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, распространенность, эпидемиология, профилактика, режимы антибиотикопрофилактики.

Конфликт интересов отсутствует.

***Автор ответственный за переписку/Corresponding author:** тел./tel. 89280110271e-mail: asia.janibekova@mail.ru

Список сокращений

АБТ — антибактериальная терапия

АБП — антибактериальная профилактика

ИЭ – инфекционный эндокардит

ВПС – врожденный порок сердца

ВСУ — внутрисердечное устройство

Инфекционный эндокардит (ИЭ) сегодня остается одной из значимых клинических проблем в практической работе врача. За последние десятилетия наблюдается модификация инфекционного эндокардита, которая является следствием изменения спектра возбудителей и эпидемиологии ИЭ, совершенствования методов диагностики и лечения, также пересмотрены профилактические подходы ИЭ.

Согласно определению, указанному в действующих клинических рекомендациях по инфекционному эндокардиту и инфекциям внутрисердечных устройств (ВСУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации ИЭ — инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда клапанных структур, пристеночного эндокарда и искусственных ВСУ, обусловленное инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами), с развитием полипозно-язвенного поражения структур сердца, протекающее с системным воспалением, прогрессирующей СН, тромбеморрагическими и иммунокомплексными внесердечными проявлениями [1].

Частота ИЭ в общей популяции невысока и варьирует в диапазоне от 1,5 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения [2]. При этом внутригоспитальная летальность при ИЭ достигает 6,9-20%, а годовая смертность — 40% [3]. Однако данные показатели меняются среди различных категорий больных. Так, например, в категории больных с

врожденными и приобретенными пороками сердца, с искусственными клапанами сердца, риск развития ИЭ увеличивается в 10-50 раз в сравнении с общей популяцией, у лиц использующих внутривенные психоактивные вещества в 100 раз, а у больных, находящихся на гемодиализном лечении в 17 раз выше в сравнении с общей популяцией соответственно [2].

Важное значение в связи с этим приобретают вопросы профилактики данного заболевания. Изречение Гиппократов о том, что болезнь легче предупредить, чем лечить здесь имеют особую значимость. Превентивные меры направлены на разработку адекватных режимов антибактериальной профилактики (АБП) и осуществляются с середины XX столетия. Известно, что в 1955 году впервые в официальное руководство Американской Ассоциации Сердца (АНА) включены рекомендации по АБП ИЭ у больных с предрасполагающими кардиальными заболеваниями [5]. Вслед за американскими рекомендациями стали появляться руководства научных обществ в разных странах мира [4,5]. Профилактике эндокардита в своих трудах, опубликованных в 1956г., Евгений Михайлович Тареев уделял особое внимание: «...в качестве мер профилактики... эндокардита следует назвать борьбу с ревматизмом и другими инфекциями, вызывающими органические пороки клапанов сердца. При имеющемся уже пороке сердца любой природы больных необходимо особенно оберегать от септической инфекции путем, например, профилактической пенициллинотерапии при операциях удаления зубов, при тонзилэктомии и подобных вмешательствах. У больных с врожденными пороками, в частности, при незаращении боталлова протока, целесообразно оперативно восстанавливать нормальные условия гемодинамики, что довольно надежно предупреждает развитие септического эндокардита» [6].

Несопоставимы усилия и затраты, направленные на профилактику этого жизнеугрожающего состояния, в сравнении с затратами и усилиями на длительное лечение, в том числе с кардиохирургическими вмешательствами, длительное наблюдение за пациентами с применением различных методов диагностики и лечением вероятных осложнений.

В основе профилактики ИЭ лежит воздействие на бактериемию, которая рассматривается как ключевой механизм разрушительного действия на сердечные клапаны, особенно у пациентов с риском развития ИЭ перед инвазивными медицинскими манипуляциями [5]. Данный вопрос является одним из дискуссионных вопросов ИЭ и за последнее десятилетие претерпевает различные изменения. Известен в настоящее время

опыт полного отказа от профилактики ИЭ (тотальное ограничение АБП) в 2008г. согласно принятым Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (NICE, Великобритания) рекомендациям. Это было обусловлено ростом обеспокоенности по поводу отсутствия рандомизированных клинических исследований по АБП, риском развития побочных реакции на антибактериальную терапию (АБТ) и развитием устойчивости к АБП. Впоследствии, в 2015г., был отмечен значимый рост уровня заболеваемости ИЭ и уже в 2016г. связи с этим рекомендации были пересмотрены и обновлены. В частности, добавлена фраза: «Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely» (Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита не рекомендуется рутинно) [5,7].

Согласно действующим Российским клиническим рекомендациям, АБП предназначена для лиц очень высокого риска при манипуляциях, сопряженных с высоким риском bacteriemia (табл. 1).

Таблица 1

Предрасполагающие болезни сердца с наиболее высоким риском развития ИЭ, которым следует проводить АБП перед вмешательством высокого риска [1]

Рекомендации	Класс/ уровень	Класс рекомендаций/ уровень доказанности ЕОК
АБП у пациентов с самым высоким риском ИЭ: 1. Пациенты с любыми протезами клапанов, включая транскатеторные, или после применения любого искусственного материала для восстановления клапана 2. Пациенты с уже имевшим место ИЭ 3. Пациенты с ВПС:	УУР С УДД 3	II а С

(а) любой тип «синего» ВПС		
(б) любой тип ВПС, для коррекции которого применялся искусственный материал, помещенный хирургически или чрескожно, до 6 месяцев после вмешательства или пожизненно, если есть остаточный сброс крови или регургитация		
АБП не рекомендуется при остальных формах клапанных или других ВПС	УУР С УДД 4	III С

Примечание. а — класс рекомендации, б — уровень доказательности. Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств.

В тоже время группы умеренного и незначительного риска остаются не четко ограниченные, в связи с этим данный вопрос остается спорным. К вмешательствам высокого риска относятся стоматологические процедуры (перфорация слизистой ротовой полости, манипуляции в гингивальной и периапикальной зонах зуба), также инвазивные вмешательства в органах дыхания, направленные на лечение установленной инфекции в случае известной инфекции. АБТ показана для предотвращения раневой инфекции или сепсиса, ассоциированного с процедурами на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте. Также пациентам с высоким риском развития ИЭ рекомендовано рассмотреть АБП для предотвращения локальных и системных инфекций перед сердечными и сосудистыми вмешательствами [1].

Особую группу специфического риска ИЭ составляют пациенты с ослабленным иммунитетом, но в существующих согласительных документах нет четких указаний по применению АБП у данной категории пациентов.

Действующие согласительные документы в целом сохранили основные позиции по профилактике ИЭ в сравнении с ранее опубликованными в 2016г. [1,7, 8]. Немало важное значение придается неспецифическим мерам профилактики, актуальным для общей популяции в целом и направленными на ведение здорового образа жизни (рис. 1).

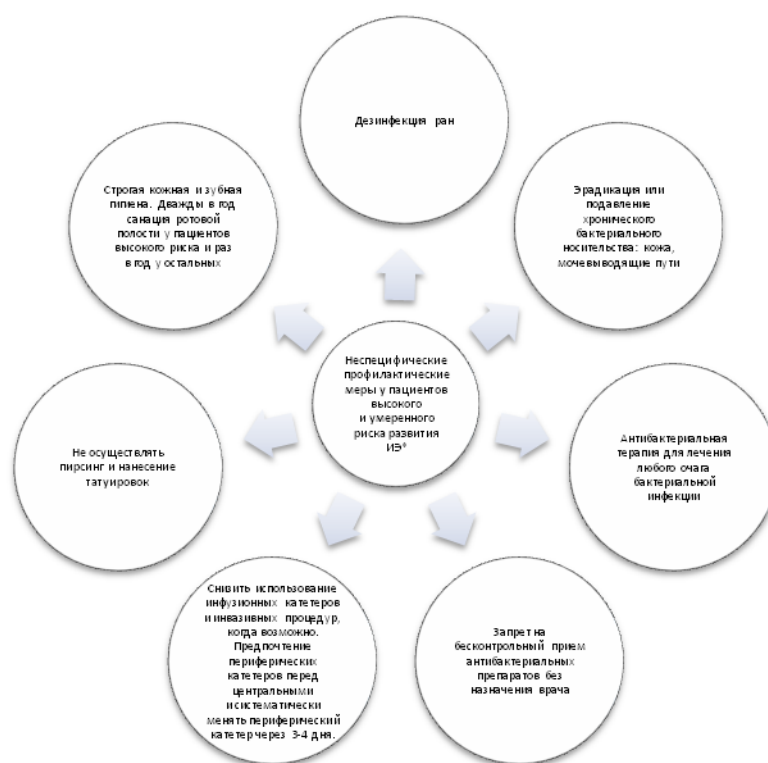


Рис. 1. Неспецифические профилактические меры у пациентов высокого и умеренного риска развития ИЭ [1].

Примечание. * — эти меры должны быть применены к общей популяции и особенно усилены у пациентов высокого риска ИЭ.

В действующих клинических рекомендациях исключен из списка препаратов для АБП клиндамицин, из-за его небезопасности у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом на препараты пенициллинового ряда [1]. В остальных аспектах сохраняется прежний режим АБП (табл. 2).

Таблица 2

**Рекомендуемая профилактика перед стоматологическими вмешательствами
высокого риска у пациентов высокого риска развития ИЭ [1]**

Ситуация	Пероральный прием	Одна доза за 30 – 60 мин. до вмешательства
Пероральный прием	Амоксициллин* 2 г внутрь	2 г внутрь

Пероральный прием невозможен	Ампициллин*	2 г в/м или в/в
	Цефазолин* или Цефтриаксон*	1 г в/м или в/в
Пероральный прием — аллергия на пенициллин или ампициллин	Цефалексин*	2 г внутрь
	Азитромицин* или Кларитромицин*	500 г внутрь
	Доксициклин*	100 мг внутрь
Пероральный прием невозможен — аллергия на пенициллин или ампициллин	Цефазолин* или Цефтриаксон*	1 г в/м или в/в

Примечание. в/в — внутривенно; в/м — внутримышечно; *—цефалоспорины не следует назначать пациентам с анафилактическими реакциями, ангионевротическим отёком или крапивницей после приема пенициллина или ампициллина вследствие их перекрёстной чувствительности.

Заключение

В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости ИЭ, что делает весьма актуальными вопросы профилактики данного заболевания в группах высокого риска и среди населения в целом. Своевременная профилактика также важна в целях предупреждения рецидива и повторного заболевания. При применении АБП и выбора её режима следует строго руководствоваться положениями, изложенными в действующих клинических рекомендациях. В тоже время продолжаются научные поиски по изучению сложных и дискуссионных аспектов ИЭ, требующие дальнейшего проведения и анализа рандомизированных клинических исследований.

Литература/References

1. Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I., et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. Russian (Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др.

- Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233
2. Taradin G.G., Vatutin N.T., Ignatenko G.A., Ponomareva E.J., Prendergast B.D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: current approaches. *Kardiologiia*. 2020;60(12):117-124. Russian (Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т., Игнатенко Г.А., Пономарева Е.Ю., Прендергаст Б.Д. Профилактика инфекционного эндокардита: современные подходы. Кардиология. 2021;60(12):117-124). DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n886
 3. Taradin G.G., Ignatenko G.A., Rakitskaya I.V., Ponomareva E.Yu., Vatutin N.T., Bondarenko Yu.D. Practical aspects of infective endocarditis prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2564. Russian (Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Ракитская И.В., Пономарева Е.Ю., Ватутин Н.Т., Бондаренко Ю.Д. Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):256)4. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2564
 4. Dayer M., Thornhill M. Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? *J Infect Chemother*. 2018 Jan; 24(1): 18-24. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.10.006.
 5. Taradin G.G., Ponomareva E.Yu., Ignatenko G.A., Vatutin N.T., Prendergast B.D. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis: From the History of the Concept to Modern Recommendations (Review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):119-130. Russian (Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю., Игнатенко Г.А., Ватутин Н.Т., Прендергаст Б.Д. Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита: от истории концепции до современных рекомендаций (обзор литературы). Архив внутренней медицины. 2020;10(2):119-130). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-119-130
 6. Tareev EM. *Vnutrenniebolezni*. M.: Medgiz, 1956. Russian (Тареев Е.М. Внутренние болезни. М.: Медгиз, 1956).
 7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 14.03.2008. Updated at 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg64/chapter/Recommendations>.
 8. Karaulova JL, Kotova EO, Pisaryuk AS, Povalyaev NM, KobalavaZhD. History of the study of infective endocarditis in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(1):75-79. Russian (Караулова Ю.Л., Котова Е.О., Писарюк А.С., Поваляев Н.М., Кобалава Ж.Д. История изучения инфекционного эндокардита в России. Терапевтический архив. 2024;96(1):75-79). DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202559

Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19

Канаева Т.В., Кароли Н.А.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,

Саратов, Россия.

Сведения об авторах

Канаева Татьяна Владимировна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-9451-9318

Кароли Нина Анатольевна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-7464-826X

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется широким спектром осложнений со стороны различных органов и систем организма. После завершения пандемии COVID-19 стали поступать сведения о росте числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) как у пациентов с ранее диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и у больных, не имевших анамнеза ССЗ до инфицирования COVID-19. При этом недостаточное внимание было уделено выявлению предикторов развития ССО в долгосрочной перспективе после COVID-19. В связи с чем сформулирована цель исследования: прогнозирование развития ССО в отдаленном периоде у пациентов с перенесенным COVID-19 без значимых ССЗ в анамнезе на основе анализа клинических и лабораторных данных.

Проведено проспективное исследование, включавшее 112 пациентов, госпитализированных с COVID-19 и не имевших анамнеза значимых ССЗ. За период 1-годового наблюдения за этими больными первичная конечная точка (ССО) исследования зарегистрирована в 14 (12,5%) случаях. Определены маркеры, прогнозирующие наступление долгосрочных ССО. Предикторами наступления ССО у пациентов, перенесших COVID-19, являются уровни пентраксина $3 > 9,6$ нг/мл, ST2 > 48 нг/мл, Д-димера $> 0,65$ мкг/мл, определенные при поступлении в стационар.

Внедрение новых диагностических, возможно, многомаркерных, подходов могут стать важными шагами к улучшению прогнозирования наступления ССО у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, сердечно-сосудистые осложнения, биомаркеры.

Конфликт интересов отсутствует.

Автор, ответственный за переписку/Corresponding author: тел./tel. 89085424294; e-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

ВВЗ – впервые выявленные заболевания

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ОАК – общий анализ крови

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

Введение. После объявления о завершении пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) исследователи и медицинские работники стали обращать внимание на регистрацию широкого спектра осложнений со стороны различных органов и систем у пациентов, ранее перенесших COVID-19 [1, 2]. Одной из наиболее серьезных проблем стал рост числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которые могут выявляться как у пациентов с ранее диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и у больных, не имевших анамнеза ССЗ до инфицирования COVID-19. При оценке частоты впервые выявленных заболеваний (ВВЗ) в течение 12 месяцев после госпитализации по причине COVID-19 отечественные авторы установили, что у 18% пациентов регистрируется 1 и более ранее не отмеченное заболевание. В структуре ВВЗ с наибольшей частотой (24,6% и 8,1%) были зарегистрированы артериальная гипертензия (АГ) и различные формы ишемической болезни сердца [1]. В зарубежных публикациях отмечалось, что на фоне COVID-19 может развиваться как острое повреждение миокарда

во время инфекционного заболевания, так и хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы (ССС) после выздоровления от COVID-19 [2, 3, 4]. Несмотря на существующие сведения и собранные данные, подтверждающие воздействие COVID-19 на ССС, недостаточное внимание было уделено выявлению предикторов развития ССО в долгосрочной перспективе после перенесенной болезни. В связи с чем сформулирована **цель исследования:** прогнозирование развития ССО в отдаленном периоде у пациентов с перенесенным COVID-19 без значимых ССЗ в анамнезе на основе анализа клинических и лабораторных данных.

Материал и методы

В пилотное проспективное исследование включено 112 пациентов, проходивших стационарное лечение с подтвержденным диагнозом COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести и не имевших анамнеза значимых ССЗ в период с 2021 по 2022 гг. При включении пациентов в исследование использовались следующие критерии: письменное информированное согласие, возраст от 40 до 70 лет, положительный ПЦР-тест на выявление РНК SARS-CoV-2, поражение легких при поступлении 1-4 степени. Критериями исключения являлись следующие критерии: отказ пациента от участия в дальнейшем исследовании, имеющиеся в анамнезе ССЗ (за исключением АГ 1 степени), сахарный диабет 1 и 2 типа, злокачественные образования любой локализации, признаки бактериальной инфекции любого генеза, развитие острых сердечно-сосудистых событий или смерть пациента за период госпитализации, беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

Процедура обследования пациентов, принявших участие в исследовании, включала сбор жалоб, регистрацию артериального давления, частоты сердечных сокращений, насыщения крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом (SpO_2), основных антропометрических данных (измерение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ)). В день госпитализации выполнялись общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой и развернутый биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, общий холестерин, холестерин неЛПВП, электролиты, Д-димер, СРБ, ферритин, ИЛ-6, прокальцитонин, витамин Д, ЛДГ, коагулограмма. Также определялись уровни сывороточных биомаркеров (высокочувствительный тропонин Т (вчТгТ) и высокочувствительный тропонин I (вчТгI), N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-

proBNP), Д-димер, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) и пентраксин 3 (PT3).

За пациентами, перенесшими COVID-19, наблюдали в течение 366 [365; 380] дней после выписки из COVID-стационара. За это время оценивалось наступление первичной комбинированной конечной точки (ССО) – острого инфаркта миокарда (ИМ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), наступления смерти от сердечно-сосудистых причин.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программ Statistica 8 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 8.2.0.3. Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). Различия между группами анализировали непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для определения прогностических маркеров наступления конечной точки применялся многофакторный логистический регрессионный анализ. Для определения точек отсечения для количественных признаков (в том числе, биомаркеров), чувствительности и специфичности, проводился ROC-анализ (ROC – receiver operating characteristic) и рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC). Для оценки эффективности использования сочетания биомаркеров в развитии НСС строились кривые выживания по методу Каплана–Мейера, для сравнения двух кривых использовался logrank-test. Как статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$.

Результаты

Больные, включенные в исследование, немного чаще представлены женщинами (57,1%), имели преимущественно средне-тяжелое течение COVID-19 (68,8%) и 1-2 стадию поражения легких по данным КТ органов грудной клетки (ОГК). Пациенты госпитализированы преимущественно на 7 сутки (7,0 [5,5; 10,0] суток) от появления первых клинических симптомов COVID-19. Преобладали больные (77 (68,8%)) со средне-тяжелым течением заболевания. Тяжелое течение нозокомиальной инфекции отмечено у 35 (31,2%) госпитализированных. Длительность госпитализации составила 10,0 [8,0; 14,0] дней. Наиболее распространенными жалобами на момент поступления являлись:

слабость/недомогание (68,8%), сухой кашель (58,9%) и одышка (50,9%). Среди сопутствующих состояний наиболее часто встречались: артериальная гипертензия (АГ) 1 степени, а также избыточная масса тела. Распространенность АГ среди мужчин составила 10,4%, среди женщин 21,9%. Избыточная масса тела встречалась у 30 (26,8%) пациентов (16 женщин и 14 мужчин), ожирение 1 степени – у 7 (6,3%) больных (5 женщин и 2 мужчин), ожирение 2 степени – у 4 (3,6%) госпитализированных (2 женщин и 2 мужчин).

За период 1-годового наблюдения конечная точка (ССО) исследования зарегистрирована у 14 (12,5%) пациентов, в том числе зафиксировано 4 (3,6%) летальных исхода от сердечно-сосудистых причин. В течение первых 3 месяцев после выписки из стационара – у 5 пациентов развился ИМ (35,7%), в 1 случае – ТЭЛА (7,1%). В промежутке 3-6 месяцев зафиксировано ещё 6 случаев (42,9%) НССС – у 3 больных зарегистрирован ИМ (21,4%), у 2 наблюдаемых – ОНМК (14,3%), в 1 случае – ТЭЛА (7,1%). В течение 6-12 месяцев отмечен ещё 1 случай ТЭЛА (7,1%) и ОНМК (7,1%).

Сравнивая клинические характеристики пациентов в группах с развитием НССС и без развития ССО было выявлено, что больные сопоставимы по полу, возрасту, исходной SpO_2 , тяжести COVID-19, объему поражения легочной ткани по данным КТ ОГК, потребности в кислородотерапии. Пациенты с ССО имели больший ИМТ ($p=0,018$), чаще имели анамнез курения ($p=0,005$) и высокую интенсивность курения, позднее обращались за медицинской помощью с момента появления первых клинических симптомов COVID-19 ($p=0,030$), длительное время находились на стационарном этапе лечения ($p=0,005$). У больных с НССС чаще диагностировалась сопутствующая АГ ($p=0,020$). Группы пациентов не различались по результатам ОАК, за исключением сегментоядерных нейтрофилов ($p=0,035$). Не было отличий по исходным и максимальным значениям СРБ и ферритина, общего белка и альбумина, креатинина, СКФ, АлТ, данным коагулограммы ($p>0,05$). У больных группы НССС были достоверно более высокие значения АСТ, общего холестерина и ХСнелПВП, интерлейкина-6, ЛДГ и меньший уровень витамина Д.

Из исследуемых биомаркеров в группах пациентов с ССО и без ССО различия выявлены как по уровню традиционных (всТгТ (6 [4; 6] нг/мл и 3 [2; 5] нг/мл, соответственно, $p=0,003$), Д-димеру (1,2 [0,8; 1,9] мкг/мл и 0,56 [0,38; 0,92] мкг/мл, соответственно, $p=0,001$)), так и «новых» биомаркеров (ST2 (64 [55; 84,3] нг/мл и 33,3 [28,5; 38] нг/мл, соответственно, $p=0,000$) и PT3 (16,1 [10,7; 29,3] нг/мл и 5,0 [3,5; 6,7] нг/мл, соответственно, $p=0,000$). Уровни NT-proBNP и всТгI достоверно не различались между группами ($p>0,05$).

С целью оценки предсказательной ценности клинических и лабораторных характеристик в возникновении неблагоприятных ССО у пациентов, перенесших COVID-19, использовался метод логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной выступал факт наступления ССО, а в качестве независимой переменной включались клинико-лабораторные параметры больных. Оптимальные точки отсечения для количественных факторов определены в процессе ROC-анализа.

По результатам логистической регрессии из лабораторных показателей с развитием НССС у пациентов, перенесших COVID-19, были ассоциированы:

- ИМТ > 26,5 кг/м² (ОШ 1,162 [95% ДИ 1,017-1,327]; AUC 0,695 ± 0,082 [95% ДИ 0,534-0,856], чувствительность 57,1%, специфичность 65,3%, p=0,019),
- уровень РТЗ > 9,6 нг/мл (ОШ 1,163 [95% ДИ 1,003-1,555]; AUC 0,964 ± 0,035 [95% ДИ 0,894-0,999], чувствительность 99,0%, специфичность 90,8%, p=0,000),
- уровень ST2 > 48 нг/мл (ОШ 1,241 [95% ДИ 1,060-1,452]; AUC 0,948 ± 0,042 [95% ДИ 0,866-0,999], чувствительность 85,7%, специфичность 92,9%, p=0,000),
- уровень Д-димера > 0,65 мкг/мл (ОШ 1,409 [95% ДИ 1,400-4,053]; AUC 0,787 ± 0,075 [95% ДИ 0,640-0,934], чувствительность 92,9%, специфичность 60,2%, p=0,049).

Шанс наступления ССО у пациентов, перенесших COVID-19, в течение 1 года после выписки повышался на 24,1% при изменении уровня ST2 на единицу измерения, а верхняя граница ДИ указывает, что этот шанс может составлять 45,2%. Изменение концентрации РТЗ на 1 нг/мл повышал шанс развития ССО на 16,3% при максимальном риске в 55,5%. Увеличение Д-димера на 1 единицу измерения повышало шансы ССО на 40,5%, а ИМТ – в 16,2 раза.

Точка cut-off для концентрации РТЗ > 9,6 нг/мл описывает 96,4% случаев ССО с чувствительностью 99,0% и специфичностью 90,8%, p=0,000. Площадь AUC=0,964 указывает на отличное качество прогностической модели. Точка cut-off для концентрации ST2 > 48 нг/мл описывает 94,8% случаев ССО с чувствительностью 85,7%, специфичностью 92,9%, p=0,000. Площадь AUC под ROC-кривой, равная 0,948, указывает на отличное качество прогностической модели. Точка отсечения для концентрации Д-димера > 0,65 мкг/мл описывает 78,7% случаев ССО с чувствительностью 92,9% и специфичностью 60,2%, p=0,049. Площадь AUC=0,787 говорит о хорошем качестве прогностической модели.

Обсуждение

Поискам механизмов альтерации ССС на фоне COVID-19 было посвящено множество клинических работ и наблюдений [2, 3]. Предпосылками этих исследований послужили данные о том, что при поступлении в стационар по поводу COVID-19 повреждение миокарда встречалось у 15,8% больных. По мнению одних ученых ССО развиваются в результате гиперактивации иммунной системы и цитокин-опосредованного воспаления, и нестабильности имеющейся атеросклеротической бляшки [2, 4]. Другие исследователи считают, что на фоне COVID-19 может происходить как острое прямое повреждение миокарда, обусловленное жизнедеятельностью вируса, так и опосредованное хроническое повреждение ССС после выздоровления от COVID-19 [3, 4].

Анализируя опубликованные исследования, посвященные оценке развития ССО при длительном наблюдении за пациентами, перенесшими COVID-19, мы выбрали наиболее значимые биомаркеры (всТгI, всТгT, ST2, Д-димер, РТЗ), которые могли быть связаны с развитием ССО, и определили концентрации указанных показателей в день госпитализации. В нашем исследовании частота развития ССО в течение 1 года после COVID-19 составила 12,5%, что существенно не отличается от данных крупных регистров [1] и опубликованных работ [5]. Нами установлено, что ССО чаще развивались у лиц с избыточной массой тела, курящих, имеющих анамнез артериальной гипертензии. Не установлено значимого влияния тяжести COVID-19, объема поражения легочной ткани, наличия гипоксемии, выраженности системного воспаления на развитие долгосрочных ССО. Предикторами наступления ССО у пациентов, перенесших COVID-19, являются уровни пентраксина $3 > 9,6$ нг/мл, $ST2 > 48$ нг/мл, Д-димера $> 0,65$ мкг/мл, определенные при поступлении в стационар. Пороговые значения могут использоваться для стратификации долгосрочного сердечно-сосудистого риска у госпитализированных пациентов. Шанс развития ССО повышался на 16,2% при $ИМТ > 26,5$ кг/м², на 24,1% при увеличении $ST2 > 48$ нг/мл, на 16,3% при значении РТ $3 > 9,6$ нг/мл и на 40,5% при концентрации Д-димера $> 0,65$ мкг/мл. Если в ранее опубликованных исследованиях также упоминалось о целесообразности определения сывороточного уровня ST2 [5], то в отношении Д-димера и петраксина-3 ранее подобных выводов сделано не было.

Заключение

ССО после перенесенной новой коронавирусной инфекции представляют собой серьезную проблему, требующую особого внимания со стороны медицинского

сообщества. В последние годы накоплено множество данных о влиянии COVID-19 на ССС. Понимание механизмов повреждения сердца и поиск новых прогностических маркеров развития ССО могут значительно снизить сердечно-сосудистые риски и улучшить качество жизни пациентов, перенесших COVID-19. Учитывая высокую частоту развития ССО в пост-COVID-19-периоде обуславливает важность мониторинга состояния ССС. Ключевым аспектом в этом процессе может стать определение концентраций биомаркеров, которые могут служить индикаторами риска развития ССО после перенесенного COVID-19. Такие маркеры, как вчТrI, вчТrT и ST2, уже показали свою прогностическую значимость в развитии ССО. Потенциальную роль других маркеров (пентраксин 3, Д-димер) еще следует уточнить в ходе более крупных клинических исследований.

Таким образом, внедрение новых диагностических, возможно, многомаркерных подходов могут стать важными шагами к улучшению прогнозирования наступления ССО у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Литература/References

1. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5424. Russian (Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и соавторы. Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5424). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5424
2. Guo T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Geriatr Cardiol. 2020;7(5):811-812. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.05.019

3. Zeng Z, Hong XY, Li Y, et al. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19. *Biomark Med.* 2020 Dec;14(17):1619-1629. DOI: 10.2217/bmm-2020-0410
4. Mukkawar RV, Reddy H, Rathod N, Kumar S, Acharya S. The long-term cardiovascular impact of COVID-19: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cureus.* 2024;16(8). DOI: 10.7759/cureus.66554
5. Fiedler L, Motloch LJ, Jirak P, et al. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia. *Biomedicines.* 2022 Nov 10;10(11):2889. DOI: 10.3390/biomedicines10112889

Антибиотикорезистентность и современные проблемы инфекции в практике интерниста

Маль Г.С., Хачатрян В.А.

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия.

Сведения об авторах

Маль Галина Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия. ORCID: 0000-0003-1712-5005.

Хачатрян Вера Артуровна, студентка 3 курса, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. ORCID: 0009-0007-6362-8451

Резюме

Актуальность темы антибиотикорезистентности и современных проблем инфекций в практике интерниста в последние годы приобрела огромное значение. Эта проблема стала одной из главных угроз для здоровья населения во всем мире, о чем свидетельствуют многочисленные исследования и отчеты Всемирной организации здравоохранения. Первостепенной причиной риска антибиотикорезистентности является неправильное и чрезмерное использование антибиотиков в медицине и ветеринарии. На фоне глобального распространения инфекционных заболеваний, вызываемых резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов, становится очевидным, что традиционные схемы лечения не всегда оказываются эффективными. Необходимость применения антибиотиков, таких как пенициллины, цефалоспорины и макролиды, в сочетании с распространением резистентных штаммов увеличивает количество осложненных инфекций, что создает риск для пациенток с тяжелыми заболеваниями, такими как сахарный диабет, онкология и другие состояния, требующие применения антибиотиков. Клинические интернисты сталкиваются с этой проблемой на каждом этапе своей практики. Разработка новых терапевтических стратегий и поиск альтернативных подходов к лечению становятся необходимыми. Интернисты должны быть в состоянии правильно выбирать антибиотики, основываясь на актуальных данных о чувствительности микроорганизмов к этим лекарственным средствам, а также учитывать индивидуальные особенности пациентов, их сопутствующие заболевания и предшествующую терапию. Кроме того, современные проблемы инфекций, связанные с антибиотикорезистентностью, требуют активного участия интернистов в санитарных и просветительских мероприятиях. Образование населения и медицинских работников о важности рационального применения антибиотиков, соблюдении правил гигиены и вакцинации могут способствовать снижению распространенности резистентных инфекций и повысить общую эффективность лечения. На уровне здравоохранения необходимо развивать программы по мониторингу антибиотикорезистентности и исследованию новых препаратов, что требует объединения усилий между медицинскими учреждениями, научными организациями и фармацевтическими компаниями.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, интернист, инфекционные заболевания, резистентные штаммы, антибиотикотерапия.

Список сокращений

АР – антибиотикорезистентность

ПП – противомикробные препараты

УПП – устойчивость к противомикробным препаратам

Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) - естественное явление, когда микроорганизмы теряют чувствительность к воздействию противомикробным препаратов (ПП), ранее успешно помогавших в лечении инфекций. Любое применение противомикробных препаратов может привести к развитию УПП. Чем чаще используются ПП, тем выше вероятность того, что у микроорганизмов разовьется устойчивость. Неправильное или чрезмерное применение противомикробных препаратов ускоряет этот процесс. Среди примеров неправильного применения – выбор некорректной дозы, неправильная частота внесения противомикробного препарата либо недостаточная или чрезмерная продолжительность его использования. В последние годы появляются работы, указывающие на то, что антибиотикорезистентность — это феномен намного более древний, чем антибиотикотерапия. Антибиотикорезистентность (АР) скорее связана с общими механизмами устойчивости возбудителей к неблагоприятным факторам внешней среды, чем к определенным антимикробным пептидам. О выявлении резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов проявились вскоре после открытия самих антибиотиков [1]. Так, впервые резистентность к пенициллину была обнаружена в 1940 г., что предшествовало массовому использованию этих препаратов. Резистентные штаммы золотистого стафилококка были обнаружены уже в 1948 г.. Пенициллинрезистентный пневмококк впервые был идентифицирован в 1967 г. Одним из наиболее распространенных типов антибиотикорезистентности является «спонтанная резистентность». Это происходит, когда определенные бактерии изначально обладают врожденными механическими или биохимическими свойствами, которые делают их устойчивыми к антибиотикам. Например, многие грамположительные бактерии, такие как *Staphylococcus aureus*, могут быть естественно устойчивыми к некоторым В-лактамам антибиотикам. Другим важным типом является «приобретенная резистентность». Это происходит в результате мутаций в генах бактерий или через горизонтальный перенос генов, когда резистентные гены передаются между различными микроорганизмами. Приобретенная резистентность может возникать через различные механизмы, такие как преобразование, трансдукция или конъюгация. Например, некоторые штаммы *Escherichia coli* могут стать резистентными к пенициллину из-за получения генов, кодирующих в-лактамазы — ферменты, которые разрушают антибиотики. Кроме того, антибиотикорезистентность может классифицироваться по своему механизму действия [2]. Существуют несколько основных механизмов, с помощью которых микроорганизмы противостоят действию антибиотиков. К примеру, некоторые бактерии могут изменять

свои целевые молекулы, на которые действуют антибиотики, таким образом блокируя их эффективность. Другие микроорганизмы могут вырабатывать ферменты, разрушающие антибиотики, прибыльно их нейтрализуя. Не менее значимым является и феномен «кросс-резистентности», когда одна бактерия становится резистентной к нескольким антибиотикам, которые имеют схожие механизмы действия. Это часто наблюдается среди бактерий, которые устойчивы к классу антибиотиков, таким как макролиды или тетрациклины [3].

Основные источники резистентности бактерий обусловлены несколькими ключевыми факторами, среди которых выделяются применение антибиотиков в лечебных учреждениях, неконтролируемое использование антибиотиков населением и применение данных препаратов в сельскохозяйственном секторе. Применение антибиотиков в практике лечебных профилактических учреждений является значительным источником антибиотикорезистентности. Чрезмерное и нецелоевое использование антибиотиков в клинической практике может приводить к отбору у микробов устойчивых штаммов. В большинстве случаев это происходит вследствие назначения антибиотиков без надлежащей диагностики, что означает, что пациенты могут получать лечение, пока патогенные микроорганизмы, уже обладающие резистентными свойствами, остаются незамеченными [4]. Это также включает использование слишком высокой дозы антибиотиков или слишком длительный курс лечения. Такие практики не только способствуют развитию резистентности, но и увеличивают финансовые затраты на здравоохранение, поскольку приводят к более длительному течению заболеваний, требующему дальнейшего лечения. Следующий источник резистентности - неконтролируемое применение антибиотиков населением. Доступность антибиотиков без рецепта, особенно в странах с менее строгим регулированием, способствует их бесконтрольному использованию. Люди часто начинают принимать антибиотики при первых же симптомах инфекционных заболеваний, что иногда неверно, и это приводит к развитию резистентных штаммов. Учитывая, что пациенты зачастую прекращают курс лечения сразу же после улучшения состояния, что может не устранить все возбудители инфекции, это создает условия для появления и размножения устойчивых к антибиотикам микроорганизмов [5]. Неинформированность и недостаток образовательных программ по осведомленности о использовании антибиотиков также усугубляют эту проблему. Применение антибиотиков в сельскохозяйственном секторе представляет собой еще один важный источник резистентности. В животноводстве антибиотики часто используются не только для лечения заболеваний, но и для профилактики, а также для стимуляции роста

животных. Это приводит к тому, что антибиотики вводятся в организм животных в даже самых малых дозах, что способствует отбору устойчивых микробных штаммов. Подобная практика также распространена в аквакультуре, где антибиотики применяются для профилактики инфекционных заболеваний у рыбы и других водных организмов. В растениеводстве использование антибиотиков может направляться на борьбу с грибковыми инфекциями, хотя его влияние на резистентность бактерий менее понятно, но не менее важно. Наиболее серьезной проблемой является то, что устойчивые штаммы, возникающие в агросекторе, могут передаваться в пищевой цепи, и в конечном итоге ухудшая эффективность антибиотиков в медицине [6].

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам является сложным явлением, которое можно разделить на две ключевые категории: природная резистентность и приобретенная резистентность. Каждая из этих категорий имеет свои механизмы и особенности, которые играют важную роль в распространении антибиотикорезистентных штаммов в природной популяции микробов и среди патогенов, вызывающих инфекции у человека и животных. Природная резистентность представляет собой способность некоторых микроорганизмов не поддаваться действию определенных антибиотиков из-за их природной биологии и генетических особенностей [7]. Этот тип резистентности не связан с этими микроорганизмами с предыдущим контактом с антибиотиками и является результатом эволюционных процессов. Природная резистентность может проявляться в различных формах. К примеру, микроорганизмы могут обладать устойчивой клеточной стенкой, которая препятствует проникновению антибиотиков, а также иметь естественные механизмы экстракции или модификации антибиотиков, что делает их неэффективными. Другим примером являются грамотрицательные бактерии, которые имеют две мембраны, что создает дополнительный барьер для многих классов антибиотиков, таких как пенициллины и цефалоспорины [8]. Таким образом, природная резистентность формируется в результате адаптаций к экологическим условиям, в которых эти микроорганизмы существуют, и может быть передана через горизонтальный перенос генов. Приобретенная резистентность, в отличие от природной, возникает в результате мутаций или приобретения генов резистентности от других микроорганизмов, что ведет к изменению их ответа на антибиотики. Этот тип резистентности часто возникает под воздействием антибиотикотерапии, когда чувствительные к антибиотикам штаммы подвергаются убийственному воздействию препарата, в то время как несколько более устойчивых особей выживают и имеют возможность размножиться. Основные механизмы приобретенной резистентности включают мутации в генах, отвечающих за синтез

мишеней антибиотиков, а также приобретение генов, кодирующих ферменты, разрушающие или модифицирующие антибиотики. Такие гены могут передаваться между различными бактериями через конъюгацию, трансдукцию или трансформацию, что ускоряет распространение резистентных штаммов. Например, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* могут обмениваться генами резистентности, что приводит к образованию множественно устойчивых штаммов [9].

Факторы, способствующие развитию антибиотикорезистентности: неправильное использование антибиотиков, использование в животноводстве, внутрибольничные инфекции, недостаточная гигиена. Первым фактором является неправильное использование антибиотиков, который включает как злоупотребление этими средствами, так и их неполный курс лечения. Это положение наблюдается как в медицинской практике, так и в самолечении антибиотиков пациентами. Врачебные ошибки, такие как назначение антибиотиков для лечения вирусных инфекций, амбулаторное лечение, не соответствующее стандартам, и использование неправильного класса антибиотиков приводят к тому, что многие чувствительные к этим препаратам микроорганизмы уничтожаются, тогда как резистентные штаммы выживают и размножаются. Кроме того, прерывание курса лечения при наличии острых инфекций также создает условия для отбора резистентных штаммов [10]. Таким образом, неправильное использование антибиотиков является важнейшим фактором, способствующим развитию и распространению антибиотикорезистентных бактерий. Вторым значимым фактором является использование антибиотиков в животноводстве. Практика профилактического назначения антибиотиков в ветеринарии, особенно в животноводстве, ведет к тому, что животные подвергаются воздействию этих препаратов на протяжении длительного времени. Это способствует отбору резистентных патогенов, которые могут передаваться от животных к человеку через продукты питания или непосредственный контакт. Существует множество примеров, когда использование антибиотиков в фермерских хозяйствах приводило к возникновению резистентных штаммов, которые затем становились причиной заболеваний у человека. Дополнительно, в некоторых странах использование антибиотиков для стимуляции роста у скота остается широко распространенной практикой, несмотря на имеющиеся опасения и исследования, связывающие это с увеличением резистентности [11]. Третий фактор, способствующий развитию антибиотикорезистентности, — это внутрибольничные инфекции. Больницы и другие медицинские учреждения, где лечение заболеваний происходит в условиях интенсивной терапии, являются местами высокой концентрации резистентных

микроорганизмов. Внутрибольничные инфекции часто обусловлены такими патогенами, как метициллинустойчивый золотистый стафилококк (MRSA) и ванкомицинрезистентные энтерококи, которые имеют высокую способность к выживанию и распространению. Широкое и неумеренное использование антибиотиков в условиях стационаров приводит к большему числу случаев инфекций, вызванных резистентными штаммами, что создает огромные трудности в клинической практике. Значительное количество внутрибольничных инфекций связано с нарушением инфекционного контроля и профилактики, что дополнительно усугубляет проблему. Наконец, недостаточная гигиена и меры инфекционного контроля также играют важную роль в развитии антибиотикорезистентности. Невыполненные требования к гигиене, такие как недостаточная санитарная обработка рук медицинским персоналом, отсутствие своевременной дезинфекции медицинских инструментов и поверхностей, могут способствовать распространению резистентных штаммов внутри медицинских учреждений. Кроме того, на уровне сообщества некачественная санитария и низкие уровни гигиенических практик могут способствовать более широкому распространению инфекционных заболеваний, а также повышать риск контакта пациентов с резистентными микроорганизмами. Эти условия создают благоприятные факторы для роста и распространения патогенов, демонстрирующих устойчивость к антибиотикам [12].

Стратегии борьбы с АР включают в себя глобальные и локальные инициативы: улучшение диагностики, контроль за использованием антибиотиков, разработка новых препаратов, профилактика инфекций. Улучшение диагностики является важнейшим элементом в борьбе с АР. Современная медицинская практика нуждается в быстром и точном выявлении патогенных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам. Разработка и внедрение новых диагностических тестов, таких как молекулярно-генетические методы, позволяет значительно сократить время, необходимое для идентификации возбудителя инфекции [13]. Например, использование полимеразной цепной реакции предоставляет возможность быстро определить специфические штаммы бактерий, включая их генетическую информацию о резистентности. Это, в свою очередь, способствует более целенаправленному выбору антибиотиков и снижению вероятности назначения неэффективной терапии, что крайне важно для ограничения роста резистентных штаммов. Контроль за использованием антибиотиков является одним из важнейших аспектов стратегии по борьбе с АР. Введение строгих правил и ограничений на назначение антибиотиков в клинической практике, а также в животноводстве, может кардинально снизить количество избыточных и нецелевых назначений [14]. В частности,

создание программ управления антибиотиками (Antimicrobial Stewardship Programs, ASP) в больницах позволяет врачам оценивать необходимость назначения антибактериальной терапии, основываясь на клинических показаниях и результатах диагностики. Важно отметить, что контроль за использованием антибиотиков в животноводстве также имеет существенное значение. Ограничение профилактического применения антибиотиков для стимуляции роста животных может помочь уменьшить нагрузку на экосистему и замедлить развитие резистентных патогенов. Разработка новых препаратов является ключевым направлением в борьбе с АР, так как многие традиционные антибиотики теряют свою эффективность. Инвестиции в научные исследования и разработки новых антибактериальных средств, включая комбинированные препараты и альтернативные методики лечения, например, фаготерапию или использование бактериофагов, становятся особенно актуальными. Современная фармацевтическая промышленность сталкивается с множеством препятствий, включая высокие затраты на разработку новых антибиотиков и недостаток финансовых стимулов для инвестирования в небольшой рынок. Однако, активное сотрудничество между государственными и частными учреждениями, а также создание фондов для финансирования исследований, направлены на преодоление этих барьеров. Профилактика инфекций играет не менее важную роль в борьбе с антибиотикорезистентностью [15]. Улучшение санитарии и гигиены, особенно в медицинских учреждениях, может значительно снизить риск распространения инфекционных заболеваний. Вакцинация также является ключевым элементом в предотвращении инфекций, что, в свою очередь, минимизирует потребность в антибиотиках. Образовательные программы для населения о важности вакцинации и основах личной гигиены могут повысить общий уровень здравоохранения и снизить частоту инфекционных заболеваний.

Современные исследования ведут к ренессансу в области разработки новых подходов и методов лечения, предлагая надежду на эффективное преодоление возникших трудностей. Фаговая терапия, наряду с изучением антимикробных пептидов, представляет собой перспективный альтернативный метод борьбы с инфекциями. Фаги — это вирусы, которые специфически инфицируют и убивают бактерии. Этот метод, уже используемый в некоторых странах, может стать важной альтернативой традиционным антибиотикам, особенно в случаях, когда резистентные бактерии делают стандартные терапии неэффективными. Исследования показывают, что фаги могут быть адаптированы для целенаправленного уничтожения патогенных штаммов, что обеспечивает минимизацию воздействия на нормальную микрофлору человека [16]. Кроме того, антимикробные

пептиды, которые вырабатываются организмом как часть естественной иммунной защиты, демонстрируют широкий спектр действия против различных бактерий, включая резистентные штаммы. Их применение может стать важным дополнением к существующим антибиотикам, предлагая новые механизмы действия против многорезистентных микробов. Применение этих подходов требует дальнейших исследований в области безопасности и эффективности, однако уже сейчас открываются новые горизонты в борьбе с инфекциями. Разработка новых антибиотиков по-прежнему остается актуальной задачей, так как многие из существующих классов теряют свою эффективность из-за развития резистентности. Активные исследования ведутся по выявлению и синтезу новых молекул, которые могут успешно антитотировать механизмы, используемые бактериями для защиты от антибиотиков. Примеры таких подходов включают разработку инобактериальных соединений, которые способны ингибировать механизмы резистентности, либо синтезировать молекулы, использующие альтернативные пути действия, что делает их эффективными в борьбе с резистентными микроорганизмами. В последние годы появилась надежда на открытие новых классов антибиотиков через использование вечной сокрытой природной фармакопеи, отраженной в микробиоме, а также синтетической биологии [17]. Эти достижения открывают новые возможности для новых терапий, что, в свою очередь, может значительно снизить уровень заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний. Индивидуализированная терапия представляет собой следующий шаг в эволюции антибиотикотерапии. С внедрением методов геномного анализа бактерий становятся доступными новые возможности для назначения персонализированной антибиотикотерапии. Использование секвенирования ДНК для быстрого определения какого именно штамма или группы штаммов вызвали инфекцию, а также их генетической предрасположенности к резистентности, позволяет врачам принимать более обоснованные решения относительно выбора факторов лечения [18]. Таким образом, индивидуализированная терапия помогает свести к минимуму побочные эффекты и максимизировать эффективность лечения, что также снижает риск последующего формирования резистентных штаммов. Данная стратегия требует интеграции новых диагностических методов в клиническую практику, а также создания междисциплинарных команд, которые помогут наладить координацию усилий в области генетических исследований и практической медицины [19].

Международный союз за разумное применение антибиотиков — это Международная общественная организация, имеющая свои представительства более чем в 90 странах мира. Вся ее деятельность посвящена защите и охране одного из самых ценных

природных ресурсов — антибиотиков [20]. Основанный в 1981 году, занимается широкой пропагандой и обучением работников здравоохранения, населения, и всех тех, кто использует антибиотики в своей деятельности (ветеринаров, агрономов, работников пищевой промышленности и др.). В 1998 году создано Российское отделение МСРПА, которое работает совместно с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), другими общественными организациями.

Заключение

Антибиотикорезистентность представляет собой одну из наиболее значительных глобальных угроз современности, способствующую увеличению заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний. С учётом тревожных темпов её распространения, крайне важно немедленно инициировать комплексные меры, направленные на предотвращение дальнейшего ухудшения ситуации. Для эффективного противодействия антибиотикорезистентности необходима координация усилий всех заинтересованных сторон: медицинских работников, пациентов, ученых и политиков. Только совместные действия, основанные на обмене знаниями и ресурсами, смогут создать стратегию, способную справиться с этой многогранной проблемой. Поддержка научных исследований и разработка инновационных методов лечения также являются ключевыми факторами в борьбе с антибиотикорезистентностью. Это требует не только финансовых вложений, но и активного вовлечения научного сообщества в процесс разработки новых антибактериальных агентов и альтернативных подходов к лечению. Кроме того, рациональное использование антибиотиков и строгое соблюдение мер гигиены критически важны для снижения уровня резистентности. Образование и осведомленность среди медицинских работников и населения о правильном применении антибиотиков должны стать приоритетом в глобальной стратегии борьбы с этой угрозой.

Литература/References

1. Hargreaves S., Nellums L. (eds.) Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report. Switzerland: World Health Organization; 2018. 268 p. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system---glass-report-earlyimplementation-2017-2018.pdf?sfvrsn=7e629fec_6.
2. Yakovlev S.V. Rational use of antibiotics in outpatient practice. Moscow: Pharmprosvet; 2017. 108 p. Russian (Яковлев С.В. Рациональное применение антибиотиков в амбулаторной практике. М.: Фармпросвет; 2017. 108 с).

3. Yakovlev S.V., Dovgan E.V. Aspects of the effectiveness of antibiotics. Polyclinic doctor's Handbook. 2019;(6):4–5. Russian (Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2019;(6):4–5).
4. Fernandez-Lazaro C.I., Brown K.A., Langford B.J., Daneman N., Garber G., Schwartz K.L. Late-career Physicians Prescribe Longer Courses of Antibiotics. Clin Infect Dis. 2019;69(9):1467–1475. DOI: 10.1093/cid/ciy1130
5. Teshome B.F., Vouri S.M., Hampton N., Kollef M.H., Micek S.T. Duration of exposure to antipseudomonal beta-lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. Pharmacotherapy. 2019;39(3):261–270. DOI: 10.1002/phar.2201
6. Akram S., Khan M.A., Rehman A., Usman shah H.B., Abbas A. Comparison of Intravenous Co-amoxiclav and Benzyl Penicillin in Children with Severe Streptococcal Tonsillitis. J Islamabad Med Dental College. 2020;9(2):82–87. DOI: 10.35787/jimdc.v9i2.489
7. Rezel-Potts E., L'Esperance V., Gulliford M.C. Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. Br J Gen Pract. 2021;71(706):e331–e338. DOI: 10.3399/BJGP.2020.1051
8. Karami Z., Knoop B.T., Dofferhoff A.S.M., Blaauw M.J.T., Janssen N.A., van Apeldoorn M. et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. Infect Dis (Lond). 2021;53(2):102–110. DOI: 10.1080/23744235.2020.1839672
9. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. Clin Infect Dis. 2020;71(9):2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
10. Cole K.A., Rivard K.R., Dumkow L.E. Antimicrobial Stewardship Interventions to Combat Antibiotic Resistance: An Update on Targeted Strategies. Curr Infect Dis Rep. 2019;21(10):33. DOI: 10.1007/s11908-019-0689-2
11. Zyryanov S.K., Beybulatova E.A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to increase the effectiveness and safety of antibacterial therapy. Antibiotics and chemotherapy. 2019;64(3–4):81–91. Russian (Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(3–4):81–91). DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10020

12. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M., MacDougall C., Schuetz A.N., Septimus E.J. et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51–e77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
13. Moczarnik J., Berger D.J., Noxon J.O., LeVine D.N., Lin Z., Coetzee J.F., Mochel J.P. Relative Oral Bioavailability of Two Amoxicillin-Clavulanic Acid Formulations in Healthy Dogs: A Pilot Study. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2019;55(1):14–22. DOI: 10.5326/JAANA-MS-6872
14. Yakovlev S.V., Rafalsky V.V., Sidorenko S.V., Spichak T.V. (eds.) Strategy and tactics of rational use of antimicrobials in outpatient practice: Eurasian practical recommendations. Moscow: Pre100 Print; 2016. 144 p. Russian (Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. (ред.) Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские практические рекомендации. М.: Пре100 Принт; 2016. 144 с.).
15. Kuruvilla M., Shih J., Patel K., Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):57–61. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4184
16. Teratani Y., Hagiya H., Koyama T. et al. Association between rapid antigen detection tests and antibiotics for acute pharyngitis in Japan: A retrospective observational study. *J Infect Chemother*. 2019;25(4):267–272. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.12.005
17. Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. The problem of antibacterial resistance in infections of ENT organs: is a solution possible? Permanent residence. 2020;(4):212–216. Russian (Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Проблема антибактериальной резистентности при инфекциях ЛОР-органов: возможно ли решение? ПМЖ. 2020;(4):212–216).
18. Burnham J.P., Olsen M.A., Kollef M.H. Re-estimating annual deaths due to multidrug-resistant organism infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(1):112–113. DOI: 10.1017/ice.2018.304
19. Girina A.A., Karpova E.P., Tulupov D.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikov A.L. Acute bacterial infections of the upper respiratory tract: principles of initial etiotropic therapy (agreed position of pediatricians and otorhinolaryngologists). The attending physician. 2022;1(25):30–34. Russian (Гирина А.А., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Леписева И.В., Заплатников А.Л. Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания: принципы стартовой этиотропной терапии (согласованная позиция педиатров и оториноларингологов). Лечащий врач. 2022;1(25):30–34). DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.005

20. Daikhes N.A., Baranova A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S., Polyakov D.P. and others. Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis): clinical recommendations. Moscow; 2021. Russian (Дайхес Н.А., Баранова А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации. М.; 2021). Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776263/>

Инфекционный эндокардит: вопросы распространенности, диагностики и клинических проявлений

Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Савчук Е.А., Студенцова И.В, Гиндуллина Т.Ш.,
Каримов А.К.

ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины», Москва, Россия.

Сведения об авторах

Мамедов Мехман Ниязиевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Марданов Баходир Умаркулович, канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8820-9436

Савчук Елизавета Анатольевна, лаборант-исследователь отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7634-0448

Студенцова Ирина Вячеславовна, ст. лаборант отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0009-0005-9037-718X

Гиндуллина Татьяна Шамилевна, лаборант-исследователь отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0009-0005-1423-9105

Каримов Азамат Курбанович, мл. науч. сотрудник отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1255-0416

Резюме

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда и внутрисердечных искусственных устройств, обусловленное инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами), с развитием полипозно-язвенного поражения структур сердца, протекающее с системным воспалением и внесердечными проявлениями.

Частота ИЭ значительно различается в различных странах и составляет 3–10 случаев на 100 000 человек в год. В экономически развитых странах наблюдается существенно прогрессирующее увеличение частоты ИЭ с возрастом. В развитии инфекционного эндокардита существенную роль играют ряд факторов, включая старение населения, широкое использование инвазивных методов лечения. Нарастающее количество внутривенных наркоманов и ВИЧ-инфицированных больных также рассматривается как серьезный фактор риска.

Кроме конституциональных симптомов и неспецифических симптомов выделяются периферические проявления (пятна Лукина, пятна Джейнуэя, узелки Ослера и пятна Рота) обусловленные васкулитом. К осложнениям ИЭ относятся септический шок, сердечная недостаточность и системные эмболии. В инструментальной диагностике широко применяется эхокардиография. Микробиологическая диагностика играет важную роль в диагностике и подборе терапии. Для выявления возбудителя достаточно трех проб. В клинической практике выделяют определенный, возможный и исключенный ИЭ. Для диагностики инфекционного эндокардита применяются большие и малые критерии. Продолжаются научные поиски по изучению новых маркеров воспаления, причастных к ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, распространенность, диагностика, клинические проявления

Конфликт интересов отсутствует.

Автор ответственный за переписку/Corresponding autor: тел./tel. 89262283309; e-mail: mmamedov@mail.ru

Список сокращений

ИЭ – инфекционный эндокардит

ВПС – врожденный порок сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда клапанных структур, пристеночного эндокарда и внутрисердечных искусственных устройств, обусловленное инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами), с развитием полипозно-язвенного поражения структур сердца, протекающее с системным воспалением, прогрессирующей сердечной недостаточностью, тромбогеморрагическими и иммунокомплексными внесердечными проявлениями [1].

Согласно современной классификации ИЭ делится на две подгруппы:

- активный ИЭ - ИЭ с персистирующей лихорадкой, положительным микробиологическим (культуральным) исследованием крови на стерильность и при наличии любых патоморфологических доказательств активного ИЭ.

- латентный ИЭ, который выявляется в послеоперационном периоде по результатам патоморфологического исследований.

Частота ИЭ значительно различается в различных странах и составляет 3–10 случаев на 100 тыс. человек в год. В экономически развитых странах наблюдается существенно

прогрессирующее увеличение частоты ИЭ с возрастом: у лиц старше 70 лет он составляет 14,5 случая на 100 тыс. человек в год. В настоящее время удельный вес заболевания существенно увеличился у пожилых (особенно при дегенеративных поражениях клапанного аппарата). При этом частота первичного ИЭ составляет 41,1- 69,7%. ИЭ чаще болеют мужчины [2].

В развитии ИЭ существенную роль играет ряд факторов, включая старение населения, широкое использование инвазивных методов лечения и диагностических исследований, увеличение количества оперативных вмешательств на сердце (прежде всего имплантаций искусственных клапанов), применение кардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов, увеличение числа больных, находящихся на гемодиализе. Нарастающее количество внутривенных наркоманов и ВИЧ-инфицированных больных также рассматривается как серьезный фактор риска развития ИЭ [3]. Также возросла частота развития ИЭ у больных сахарным диабетом 2-го типа. Следовательно, к группе высокого и очень высокого риска относятся:

- пациенты, которым осуществлялись медицинские манипуляции, в том числе, стоматологические, инвазивные диагностические, оперативные, акушерские (включая естественные роды). ИЭ связанный с медицинской помощью составляет около 30% от всех случаев;
- пирсинг и татуировки, особенно у пациентов с врожденными пороками сердца, дегенеративными заболеваниями клапанного аппарата или пирсинг в ротовой полости;
- пациенты с протезами клапанов или искусственными материалами для восстановления клапанов;
- пациенты с ранее перенесенным инфекционным эндокардитом;
- пациенты с врожденными пороками сердца (ВПС): любой «синий» нелеченый ВПС или любой ВПС для коррекции которого применялся искусственный материал (в течение 6 месяцев после вмешательства или пожизненно при сохраняющемся остаточном сбросе или регургитации на протезе.

Симптомы ИЭ обычно начинают проявляться через 2 недели от момента внедрения инфекционного агента. Клинические проявления очень многообразны: от «стертых» симптомов, до острой сердечной недостаточности на фоне выраженной клапанной

недостаточности при быстром разрушении створок. Начало может быть острым (золотистый стафилококк) или постепенным (зеленящий стрептококк).

Следующие клинические проявления могут дать основание для подозрения ИЭ:

- новый регургитационный шум в сердце,
- тромбоэмболия неизвестного происхождения,
- сепсис неизвестного происхождения.

Наличие лихорадки — наиболее частое проявление ИЭ в следующих ситуациях: интракардиальные искусственные материалы, ИЭ в анамнезе, приобретенные или врожденные пороки сердца.

Кроме лихорадки другие конституциональные симптомы могут свидетельствовать о наличии ИЭ на начальных этапах заболевания, включая озноб, потливость (особенно в ночное время), артралгии, миалгии, анорексия и похудение.

К неспецифическим симптомам относятся: бледность кожных покровов с серовато-желтым оттенком и изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», выявляющиеся иногда при сравнительно длительном течении заболевания (около 2–3 мес.).

Периферические проявления (пятна Лукина, пятна Джейнуэя, узелки Ослера и пятна Рота) обусловлены васкулитом.

Пятна Лукина – петехии на конъюнктиве, слизистой рта, линейные кровоизлияния в виде темно-красных полос у основания ногтей.

Пятна Джейнуэя - безболезненные геморрагические пятна диаметром 1-4 мм на ладонях и стопах, при гистологическом исследовании обнаруживают некротические изменения в капиллярах и артериолах с кровоизлияниями и клеточной инфильтрацией сосудистой стенки и окружающих тканей.

Узелки Ослера - небольшие болезненные при пальпации узелки, обычно располагающиеся на пальцах рук и ног и сохраняющиеся от нескольких часов до нескольких дней, гистологически характеризуются пролиферацией эндотелия артериол с периваскулярной клеточной инфильтрацией.

Пятна Рота - кровоизлияния в сетчатку с белым пятном в центре рядом с диском зрительного нерва.

При ИЭ поражение сердца может быть достаточно разнообразным. Поражения створок клапанного аппарата с развитием недостаточности, проявляющейся регургитацией крови на вовлеченных в патологический процесс клапанах. При ИЭ чаще поражаются митральный и аортальный клапаны, реже — трикуспидальный и редко — клапан легочной артерии.

Так называемая триада Ослера (эндокардит, пневмония и менингит) вызывается чаще *Streptococcus pneumoniae* и обнаруживается у 1-3% пациентов, чаще у алкоголиков, пожилых людей и пациентов, страдающих сахарным диабетом. Протекает молниеносно с разрушением створок клапана (чаще аортального) и формированием абсцессов параклапанного пространства.

К осложнениям ИЭ относятся: септический шок, сердечная недостаточность и системные эмболии.

В настоящее время изменения в общем анализе крови, анализе мочи и биохимии крови не включены в большие критерии диагностики из-за их низкой специфичности.

В инструментальной диагностике широко применяется эхокардиография (ЭхоКГ). Трансторакальная ЭхоКГ (класс IB) играет ключевую роль в диагнозе и ведении больного с ИЭ. ЭхоКГ также полезна для оценки прогноза пациентов с ИЭ, оценки динамики лечения и после хирургического вмешательства и для первичной оценки риска эмболии и принятия решения по поводу ИЭ. При подозрении на ИЭ трансторакальная и/или трансэзофагеальная ЭхоКГ должны проводиться незамедлительно. Чувствительность трансторакальной ЭхоКГ в диагностике ИЭ составляет 40–63 %, а трансэзофагеальная ЭхоКГ — 90–100 %. При исходно отрицательных данных повторное исследование нужно проводить через 5-7 дней. Критериям по визуализации ЭхоКГ, свидетельствующие об ИЭ относятся вегетация, абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула, перфорация клапана или аневризмы и новая частичная несостоятельность протеза клапана. Часто сложно идентифицировать маленькие абсцессы, особенно на ранних стадиях заболевания, в постоперационном периоде, а также у больных с протезированными клапанами (особенно митральными). ЭКГ в покое при ИЭ изменяется, но не входит в большие критерии диагностики [4].

Компьютерная томография органов грудной клетки (в том числе с болюсным контрастированием) может быть рекомендована для уточнения картины поражения легких (при ИЭ правых камер сердца), для выявления локализации и распространения абсцессов и ложных аневризм аорты при инфекционном эндокардите аортального клапана.

Микробиологическая диагностика играет важную роль в диагностике и подборе терапии. Для выявления возбудителя достаточно трех проб (включая по меньшей мере одну аэробную и одну анаэробную), взятых с интервалом 30 минут, содержащих по 10 мл крови, полученной из периферической вены в стерильных условиях. Среди возбудителей наиболее чаще выявляется *streptococcus viridans* 40-50% случаев, *staphylococcus aureus* (с поверхности кожи) менее 30% случаев, *streptococcus pneumoniae* 5% случаев и грамотрицательные бактерии (~ 10% случаев, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus*). Необходимо подчеркнуть, что частота ИЭ с отрицательными пробами крови в различных сообщениях широко колеблется в пределах 2,5–31 % [3].

К достоверным критериям ИЭ относится наличие двух больших критериев, пяти малых критериев и один большой плюс три малых критерия. К большим критериям относятся: положительные посевы (культуры) крови при ИЭ и доказательства эндокардиального поражения наличие характерных для ИЭ ЭхоКГ параметров. Малые критерии включают предрасполагающее состояние сердца или внутривенное введение лекарств, лихорадка более 38 °С, сосудистый феномен (септический инфаркт легкого, большой артериальный эмбол, синдром Джайнуея), иммунологический феномен (узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор, гломерулонефрит), микробиологические находки, наличие клинических признаков (вновь выявленные утолщающие геморрагии у основания ногтевых лож или петехии, пурпура или микроскопическая гематурия) а также биохимические нарушения (С-реактивный белок более 100 мг/л или СОЭ более 30 мм/ч при менее 60 или более 50 мм/ч для возраста старше 60 лет) [5].

В клинической практике выделяют определенный, возможный и исключенный ИЭ. В случае возможного ИЭ рекомендовано повторное обследование больного, включающее ЭхоКГ, компьютерную томографию сердца, ПЭТ/ОФЭКТ для пациентов с искусственными клапанами сердца, визуализацию эмболических событий для подтверждения или исключения ИЭ. Возможный ИЭ рассматривается при наличии одного большого и одного малого или трех малых критериев. Недостоверный ИЭ является альтернативным диагнозом или предположение инфекционного эндокардита на фоне

антибиотикотерапии менее 4-х дней или отсутствие патологических проявлений после антибиотикотерапии.

Заключение

Таким образом, на фоне различных причин, включая старение населения, использования инвазивных методов, оперативных вмешательств и вирусинфицированных лиц отмечается увеличение риска заболеваемости ИЭ. По данным большинства эпидемиологических исследований, ИЭ чаще болеют мужчины. При этом частота первичного ИЭ составляет 41,1- 69,7%. При ИЭ наблюдается поражение створок клапанного аппарата с развитием недостаточности, проявляющейся регургитацией крови на вовлеченных в патологический процесс клапанах. Чаще поражаются митральный и аортальный клапаны, реже — трикуспидальный и редко — клапан легочной артерии. Системные поражения других органов и тканей являются частыми осложнениями инфекционного эндокардита.

Для диагностики широко применяются лабораторные, инструментальные (ЭхоКГ, компьютерная томография органов дыхания), микробиологические исследования. Для диагностики ИЭ применяются большие и малые критерии. Продолжаются научные поиски по изучению новых маркеров воспаления, причастных к ИЭ.

Литература/References

1. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019;40:3222-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
2. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. Clin Med J R Coll Physicians London. 2020;20:31-5. DOI: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1.
3. Delgado V, Marsan NA, Waha S, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Heart Journal. 2023; 39 (44): 3948–4042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193
4. Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I., et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology.

- 2022;27(10):5233. Russian (Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., и соавторы. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233
5. Infective endocarditis. In the book: National guidelines. 2nd ed. М. : «GEOTAR-Media», 2018:605-20. Russian (Инфекционный эндокардит. В кн: Национальное руководство. 2-е изд-е. М. : «ГЭОТАР-Медиа» , 2018:605-20.

Коморбидность пародонтита и неинфекционных заболеваний: в фокусе неалкогольная жировая болезнь печени

Трухан Д.И.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия.

Сведения об авторе

Трухан Дмитрий Иванович, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия.

Резюме

Среди стоматологической патологии заболевания пародонта занимают после кариеса 2-е место по распространенности. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в общей популяции в мире достигает 33,0% и выявляется во всех возрастных категориях, увеличиваясь с возрастом. Наличие общих факторов риска предполагает опосредованное взаимовлияние пародонтита и НАЖБП, но актуален вопрос о возможности непосредственного взаимодействия без участия «посредников».

Рассмотрены двусторонние связи между патологиями пародонта и НАЖБП. Результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что пародонтопатические бактерии, особенно *Porphyromonas gingivalis*, коррелируют с развитием НАЖБП. *P. gingivalis* был обнаружен в печени, и было показано, что липополисахарид этой бактерии участвует в прогрессировании НАЖБП, что указывает на возможную прямую роль *P. gingivalis* в НАЖБП. Кроме этого, *P. gingivalis* вызывает нарушение микробиоценоза кишечника, что способствует прогрессированию НАЖБП. Возможны два пути, связывающие полость рта и печень - гематогенная и энтеральная диффузия гепатотоксических компонентов.

Отмечено позитивное влияние на НАЖБП пародонтологических терапевтических вмешательств. Формирующаяся концепция изменения микробиоты полости рта, связанной с пародонтитом, тесно связана с ролью оси «рот-кишечник-печень» в патогенезе НАЖБП, основанной на тесной взаимосвязи между кишечником и печенью, связанными энтерогепатическим кровообращением.

Ключевые слова: болезни пародонта, пародонтит, неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидность, пародонтопатические бактерии, микробиоценоз кишечника, ось «рот-кишечник-печень»

Конфликт интересов отсутствует.

Автор ответственный за переписку/Corresponding autor: тел./tel. +7 (381) 295-72-77; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛПС — липополисахарид

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

Пародонтит - заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [1]. Американская академия пародонтологии рассматривает пародонтит как воспалительное заболевание бактериального происхождения [2]. Признаки хронического воспаления десен отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [2,3]. Пародонтит является шестым по распространенности заболеванием в мире и первой причиной потери зубов у взрослых [2,4].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой самое распространенное хроническое неинфекционное заболевание печени и поражает от 25 до 30% взрослых жителей в большинстве стран [5, 6]. В России согласно исследованиям DIREG (2007) и DIREG-2 (2015) среди пациентов амбулаторного звена, распространенность НАЖБП увеличивается: 27% и 37,3% соответственно [5]. В последние годы активно обсуждаются вопросы по изменению номенклатуры этой патологии [7], в обзоре используется привычный термин «НАЖБП».

В начале XXI века предложена концепция «пародонтальной медицины» в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями [8], в рамках которой существуют две гипотезы относительно возможности хронической инфекции пародонта способствовать развитию системного воспаления: (1) изменение микробиоценоза полости рта и воспаление пародонта приводят к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [9], (2) изменение микробиоценоза полости рта может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов (ось «рот-кишечник») [10]. На текущий момент с патологией пародонта связано более 50 системных воспалительных и сопутствующих заболеваний [11].

В обзоре [4], основанном на опубликованных источниках из баз Pubmed и Scopus, в которых рассматривалась взаимосвязь заболеваний пародонта и НАЖБП, было отмечено, что заболевания пародонта и НАЖБП имеют общие факторы риска, такие как: инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, висцеральное ожирение и др. [3, 5]. Наличие общих факторов риска безусловно предполагает опосредованное взаимовлияние пародонтита и НАЖБП, но актуален вопрос о возможности их непосредственного взаимодействия без участия «посредников».

Роль пародонтопатических бактерий. Ряд экспериментальных исследований продемонстрировали, что пародонтопатические бактерии, прежде всего *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) и ряд других, опосредованно через изменение микробиоценоза кишечника, могут приводить к развитию инсулинорезистентности и непереносимости глюкозы, воспалительных изменений со стороны печени, отложение жира и последующий фиброз [12-14]. На фоне диеты с высоким содержанием жиров в группе *P. gingivalis* (+) отмечалось увеличение уровней АЛТ, АСТ, СРБ [15]. В японском клинико-экспериментальном исследовании [16] частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов с НАЖБП была значительно выше, чем у пациентов без НАЖБП (46,7% против 21,7%, отношение шансов [HR] 3,16). Кроме того, частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) была заметно выше, чем у пациентов без НАЖБП (52,0%, HR 3,91). В экспериментальной части исследования показано [16], что инфекция *P. gingivalis* на модели мышей с НАЖБП ускоряла прогрессирование. В японском клиническом исследовании присутствие *P. gingivalis* в печени было связано с выраженным фиброзом печени [17]. *P. gingivalis* имеет прямой доступ к системному кровообращению и эндотелию у пациентов с пародонтитом в результате транзиторной бактериемии. Инвазия *P.gingivalis* рассматривается как возможный механизм патогенеза заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы [18]. В недавно опубликованном обзоре китайских ученых [19] отмечено, что *P. gingivalis* способствует накоплению липидов, усиливает иммунные реакции и вызывает инсулинорезистентность, тем самым усугубляя фиброз в случаях НАЖБП, связанной с пародонтитом.

Взаимосвязи между пародонтопатическими бактериями и НАЖБП подтверждаются эпидемиологическими исследованиями, включая перекрестные и когортные исследования. Перекрестные исследования продемонстрировали, что тяжесть пародонтита значительно коррелирует с уровнями маркеров повреждения печени в крови, визуализацией печени с помощью ультразвука и компьютерной томографии, а также системой оценки степени жировой дистрофии печени и фиброза печени на основе формул [20, 21]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что пародонтопатические бактерии, особенно *P. gingivalis*, коррелируют с развитием НАЖБП. *P. gingivalis* был обнаружен в печени, и было показано, что липополисахарид (ЛПС) этой бактерии участвует в прогрессировании НАЖБП, что указывает на возможную прямую роль *P. gingivalis* в НАЖБП.

Китайские ученые [22] показали, ЛПС *P. gingivalis* индуцирует локальный фенотип иммунотолерантности макрофагов при НАЖБП, что может быть ключевым механизмом

инфекции патогена пародонтита, который способствует воспалению и развитию НАСГ. Кроме того, *P. gingivalis* вызывает нарушение микробиоценоза кишечника, что способствует прогрессированию НАЖБП, нарушая как метаболические, так и иммунологические пути [23].

Возможные связи пародонтита и НАЖБП. При патологии пародонта, в первую очередь, при пародонтите печень находится под постоянным воздействием различных патогенных факторов, которые системно распространяются из полости рта, таких как пародонтопатические бактерии и их побочные продукты, воспалительные цитокины и активные формы кислорода, которые могут способствовать развитию НАЖБП и НАСГ. Нарушение кишечного микробиома, вызванного энтеральной транслокацией пародонтопатических бактерий, может нарушать барьерную функцию стенки кишечника и способствовать переносу гепатотоксинов и энтеробактерий в печень посредством энтерогепатической циркуляции. В настоящее время для объяснения связи патологии пародонта и патологии печени предложены два пути, а именно гематогенная и энтеральная диффузия гепатотоксических компонентов [24].

Пероральный прием *P. gingivalis* может вызывать нарушение проницаемости кишечника [12, 25]. Последствия синдрома повышенной эпителиальной проницаемости [26, 27], качественные и количественные аномалии кишечных бактерий считаются усугубляющими факторами при различных заболеваниях печени. Исследования, выполненные в 2024 году, с применением двунаправленного двухвыборочного менделевского рандомизационного анализа с использованием генетических маркеров показали, что хронический пародонтит может повышать риск НАЖБП [28], а НАЖБП повышает риск пародонтита [29].

Учитывая взаимосвязь между патологией пародонта и НАЖБП пародонтологические терапевтические вмешательства могут быть профилактической мерой при НАЖБП [16]. В турецком исследовании [30] нехирургическое пародонтологическое лечение у пациентов с ожирением приводило к снижению уровня некоторых циркулирующих провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α) и связано со снижением инсулинорезистентности (НОМА-IR). В итальянском исследовании [31] пародонтальное лечение привело к значительному снижению общей бактериальной нагрузки в полости рта и к нормализации биомаркеров воспаления, молекул эндотелиальной адгезии, маркеров активации лейкоцитов

В перекрестном национальном южнокорейском исследовании (6352 взрослых была обнаружена обратная связь между частотой чистки зубов и распространенностью

НАЖБП. В группе, которая чистила зубы три или более раз в день, распространенность НАЖБП существенно ниже (HR 0,56, 95% ДИ 0,35-0,91) по сравнению с группой, которая чистила зубы один раз в день или реже [32]. Нехирургическое пародонтологическое лечение пациентов с НАЖБП, проводимое в течение 3 месяцев, улучшило параметры функции печени, такие как уровни АСТ и АЛТ в сыворотке крови [16]. В японском многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [33] пародонтальное лечение также приводило к значительному кратковременному и среднесрочному снижению уровней ферментов печени и титров антител класса IgG к *P. gingivalis*.

Заключение. Прошло 45 лет с тех пор, как были впервые сформулированы концепции НАЖБП и НАСГ, однако эффективной профилактики или лечения не установлено. Данные эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что патология пародонта, сопровождающаяся воспалением полости рта и патологическими изменениями в микробиоме полости рта, индуцирует изменение микробиома кишечника и участвует в патогенезе НАЖБП. Концепция изменения микробиоты полости рта, связанной с пародонтитом, тесно связана с ролью оси «рот-кишечник-печень» в патогенезе НАЖБП, основанной на тесной взаимосвязи между кишечником и печенью, связанными энтерогепатическим кровообращением.

Учитывая высокую распространенность заболеваний пародонта и глобальный рост НАЖБП, этот новый подход имеет большое клиническое значение для реальной клинической практики и общественного здравоохранения.

Литература/References

1. Clinical guidelines (treatment protocols) in the diagnosis of periodontitis. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014 (In Russ.) Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/
2. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. J Am Heart Assoc. 2013 Dec 16;2(6):e000657. DOI: 10.1161/JAHA.113.000657
3. Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. International Heart and Vascular Disease Journal. 2016; 11: 15-24. Russian (Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016; 11: 15-24). DOI: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24

4. Trukhan D. I. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 14–24. Russian (Трухан Д. И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;223(3): 14–24). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24
5. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava RF. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni` pecheni. 2024 Russian (Клинические рекомендации Минздрава РФ. Неалкогольная жировая болезнь печени. 2024). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2
6. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1): 4–52. Russian (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
7. Lazebnik L. B. Steatotic liver disease — an international interpretation of the concept an “umbrella” for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 24–26. Russian (Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease - стеатозная болезнь печени - международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(8):24-26). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26
8. Williams RC, Offenbacher S Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology*, 2000. 23: 9–12 DOI: 10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x.
9. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13: 547–558. DOI: 10.1128/CMR.13.4.547
10. Yamazaki K Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review.. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023 Dec;59:273-280. DOI: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003.
11. Pai SI, Matheus HR, Guastaldi FPS. Effects of periodontitis on cancer outcomes in the era of immunotherapy. *Lancet Healthy Longev*. 2023 Apr;4(4):e166-e175. DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00021-1.
12. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014;4:4828. DOI: 10.1038/srep04828.

13. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, et al. Oral Administration of *P. gingivalis* Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS One*. 2015;10:e0134234. DOI: 10.1371/journal.pone.0134234.
14. Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, et al. Oral *Porphyromonas gingivalis* translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:2035–2043. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.07.012.
15. Kuraji R, Ito H, Fujita M, et al. *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis exacerbates progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Clin Exp Dent Res* . 2016;2:216–225. DOI: 10.1002/cre2.4
16. Yoneda M, Naka S, Nakano K, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* . 2012;12:16. DOI: 10.1186/1471-230X-12-16
17. Furusho H., Miyauchi M., Hyogo H., et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J. Gastroenterol*. 2013, 48, 1259–1270. DOI: 10.1007/s00535-012-0738-1
18. Saito A, Inagaki S, Kimizuka R, et al. *Fusobacterium nucleatum* enhances invasion of human gingival epithelial and aortic endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008; 54: 349-355. DOI:10.1111/j.1574-695X.2008.00481.x
19. Mei EH, Yao C, Chen YN, et al. Multifunctional role of oral bacteria in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2024 May 27;16(5):688-702. DOI: 10.4254/wjh.v16.i5.688
20. Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, et al. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand* . 2010;68:27–33. DOI: 10.3109/00016350903291913
21. Akinkugbe AA, Avery CL, Barritt AS, et al. Do genetic markers of inflammation modify the relationship between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease? Findings from the SHIP study. *J Dent Res*. 2017; 96: 1392-1399. DOI: 10.1177/0022034517720924
22. Guo L, Liu Y, Chen Y, et al. Liver macrophages show an immunotolerance phenotype in nonalcoholic fatty liver combined with *Porphyromonas gingivalis*-lipopolysaccharide infection. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2023 Aug 1;41(4):385-394. DOI: 10.7518/hxkq.2023.2023111

23. Wang T, Ishikawa T, Sasaki M, Chiba T. Oral and Gut Microbial Dysbiosis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: The Central Role of *Porphyromonas gingivalis*. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 2;9:822190. DOI: 10.3389/fmed.2022.822190
24. Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol 2000* 2021; 87: 204-240. DOI: 10.1111/prd.12387
25. Kobayashi T., Iwaki M., Nakajima A. et al. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 11689. DOI: 10.3390/ijms231911689
26. Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, et al. Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol* 2021;12:766170. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766170
27. Kessoku T, Kobayashi T, Tanaka K, et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 29;22(15):8161. DOI: 10.3390/ijms22158161
28. Tan L, He Y, Wang T, et al. A Mendelian randomization study between chronic periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Periodontal Res.* 2024 Apr;59(2):346-354. DOI: 10.1111/jre.13218
29. Qiao F, Li X, Liu Y, et al. Periodontitis and NAFLD-related diseases: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Oral Dis.* 2024 Jul;30(5):3452-3461. DOI: 10.1111/odi.14785
30. Altay U, Gurgan CA, Agbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *J Periodontol.* 2013; 84: 13-23. DOI: 10.1902/jop.2012.110646.
31. Piconi S, Trabattoni D, Luraghi C, et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J.* 2009; 23: 1196-1204. DOI: 10.1096/fj.08-119578
32. Kim JY, Park YM, Lee GN, et al. Association between toothbrushing and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2021; 16: e0243686. DOI: 10.1371/journal.pone.0243686
33. Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, et al. Periodontal Treatment and Usual Care for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022; 13: e00520. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000520