



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | №4

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



Т Е Р А П И Я

ТHERAPY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова,
Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 31 марта 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№2	Неврология/ревматология	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№3	Акушерство и гинекология	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№4	Терапия	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№5	Гастроэнтерология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	
№6	Оториноларингология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	
№7	Эндокринология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	
№8	«Дерматология/косметология»	31.05.2021
	Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	
№9	Онкология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№10	Неврология/ревматология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№11	Педиатрия	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№12	Поликлиника	31.07.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№13	Акушерство и гинекология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№14	Кардиология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	
№15	Гастроэнтерология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	
№16	Пульмонология	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	
№17	Педиатрия	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№18	Оториноларингология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	
№19	Неврология/ревматология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№20	Онкология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№21	Поликлиника	30.12.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	

**Founder and publisher:**
REMEDIUM GROUP LLC**Editor in Chief:**Aydar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.**Editorial office:****Editor in Chief:** Aleksander Khitrov
khitrov@remedium.ru**Responsible to sign-off:** Ksenia Kirillova**Editorial team:** Lyudmila Golovina,
Yulia Cherednichenko, Irina Filippova
Natalya Shpynova**Executive Secretary:** Mariya Panarina**Correctors:** Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova**Promotion and Distribution Department:**Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru**Cover Author:** Vladimir Tsesler©**Address of the founder and editorial office:**15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru**TeL/fax:** +7 (495) 780-34-25 (multi-line).**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.proThe journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.Russian Post Catalog – subscription
index П5802Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazinePrinting house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on March 31, 2021.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC **Year of journal foundation:** 2007**Publication frequency:** 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:**List of thematic issues of the journal**

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гараченко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vigel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Кардиология

А.В. Погожева
Изучение ассоциации питания с риском сердечно-сосудистых заболеваний 17

М.В. Леонова
Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на инфекцию SARS-CoV-2 у взрослых: систематический обзор исследований и метаанализов 27

Ж.М. Сизова
Фармакотерапевтические подходы к лечению стабильной стенокардии: трудные вопросы – простые решения 34

И.Н. Сычев, Л.В. Федина, А.С. Осипов, И.И. Темирбулатов, О.Ю. Татарой, Ж.А. Созаева, К.А. Акмалова, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Е.А. Гришина, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев
Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апискабана: результаты пилотного исследования 41

А.П. Переверзев, Р.Р. Романовский, Н.А. Шаталова, О.Д. Остроумова
Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений 48

С.Г. Канорский
Лечение артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19: вопросы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ... 59

Неврология

Н.В. Пизова, Н.А. Пизов, А.В. Пизов
Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19 69

А.А. Кулеш, Д.А. Демин, О.И. Виноградов
Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия 78

Оториноларингология

С.В. Морозова, Л.В. Селезнева
Возможности применения иммуномодуляторов мультинаправленного действия при острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей ... 89

А.В. Гуров, М.А. Юшкина
Базисный принцип патогенетической терапии гнойно-воспалительной патологии лор-органов 96

Г.Н. Никифорова, В.М. Свиштушкин, А.В. Золотова, М.А. Морозова
Острые респираторные вирусные инфекции: возможности симптоматической терапии пациентов 103

Д.В. Цыганко, Н.Г. Бердникова, В.А. Екатеринбург
Клинико-фармакологические подходы к оптимизации терапии у кашляющего пациента 112

Урология

Г.Г. Кривобородов, Е.И. Тур, Д.А. Ширин
Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению 121

Е.И. Ермакова
Роль вакцинопрофилактики в терапии рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в менопаузе 129

Гастроэнтерология

Н.В. Стуров, С.В. Попов, В.А. Жуков
Современные подходы к коррекции микробиоты кишечника 136

Т.Л. Пилат, С.Н. Алексеенко, В.А. Крутова, М.Ю. Акимов, И.В. Радыш, Т.Н. Умнова, А.В. Истомин, Е.А. Гордеева, М.М. Коростелева, Р.А. Ханферьян
Проблемы питания больных с COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений 144

Ревматология

И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова, Н.В. Долгов
Локальная противовоспалительная терапия при остеоартрите у пациентов с высокой коморбидностью 155

М.С. Светлова
Ревматическая полимиалгия: клиника, диагностика, принципы терапии (в помощь врачу-терапевту первичного звена) 164

Гинекология

А.П. Магомедова, Н.А. Ломова, Т.Э. Карапетян, Э.Ю. Амирасланов
Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия беременных: последствия для матери и плода, возможные пути решения 170

Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.Р. Азаматов, Э.М. Зуморина, М.С. Амосов
Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии. 174

Т.Н. Савченко, Л.А. Озолина, М.И. Агаева, М.Ю. Шморгунова, Е.Д. Головки
Значение толл-подобных рецепторов в прогнозировании активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности 185

Нефрология

А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева
Место парикальцита в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек 190

Инфекционные болезни

Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, Е.С. Лебедева, Е.В. Волчкова
Эндотелиальные прогениторные клетки в патогенезе новой коронавирусной инфекции 199

В.В. Цветков
Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: обзор результатов исследований 205

Практика

Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, Е.Л. Давыдов
Холестерокардиальный синдром в реальной клинической практике ... 212

Т.Л. Оленская
Инновационные методы реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах у пациентов после пневмонии COVID-19. 220

Н.В. Пизова, Н.А. Пизов, А.В. Пизов
Перименопаузальный период и нарушения настроения. 230

И.А. Шафиева, С.В. Булгакова, А.В. Шафиева, Н.А. Князев
Влияние различных форм аллендроната на желудочно-кишечный тракт у коморбидных пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты 241

В.Ф. Семиглазов, А.И. Целуйко, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.С. Артемьева, А.Г. Кудайбергенова, С.А. Проценко, А.В. Новик, В.В. Семиглазов, Р.В. Донских, Т.Ю. Семиглазова, Р.С. Песоцкий, В.С. Аполлонова, П.В. Криворотько, А.М. Беляев
Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей 248

Диссертант

К.М. Муратов, Е.В. Ших, Н.И. Лапидус, Ж.М. Сизова
Артериальная гипертензия и нестероидные противовоспалительные препараты: тактика ведения пациентов с учетом взаимодействия лекарственных средств 258

А.И. Крюков, В.Т. Пальчун, А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев, З.В. Мурзаханова
Сравнительная характеристика вариантов консервативной терапии хронического тонзиллита токсико-аллергической формы I степени 265

Content

News, discoveries and events 8

Cardiology

- A.V. Pogozheva
 To the health of the nation through multi-level educational programs for the population in the field of optimal nutrition. 17
- M.V. Leonova
 The effect of renin-angiotensin blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a systematic review of studies and meta-analyses 27
- Zh.M. Sizova
 Pharmacotherapeutic approaches targeting stable angina: simple solutions to complex problems 34
- I.N. Sychev, L.V. Fedina, A.S. Osipov, I.I. Temirbulatov, O.Yu. Tatarov, Zh.A. Sozaeva, K.A. Akmalova, N.P. Denisenko, S.P. Abdullaev, A.A. Kachanova, E.A. Grishina, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev
 Effect of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G, ABCB1 (rs4148738) C>T and ABCB1 (rs1045642) C>T genes on apixaban anticoagulation: pilot study results 41
- A.P. Pereverzev, R.R. Romanovskii, N.A. Shatalova, O.D. Ostroumova
 Inflammaging: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and cognitive decline. 48
- S.G. Kanorskiy
 Treatment of hypertension during the COVID-19 pandemic: questions about the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. 59

Neurology

- N.V. Pizova, N.A. Pizov, A.V. Pizov
 Cognitive impairment in COVID-19 survivors 69
- A.A. Kulesh, D.A. Demin, O.I. Vinogradov
 Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism 78

Otorhinolaryngology

- S.V. Morozova, L.V. Selezneva
 Possibilities of using multidirectional immunomodulators for acute and recurrent infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. 89
- A.V. Gurov, M.A. Yushkina
 The basic principle of pathogenetic therapy of purulent-inflammatory pathology of ENT organs. 96
- G.N. Nikiforova, V.M. Svistushkin, A.V. Zolotova, M.A. Morozova
 Acute respiratory viral infections: possibilities of symptomatic therapy of patients 103
- D.V. Tsyganko, N.G. Berdnikova, V.A. Ekaterinchev
 Clinical and pharmacological approaches to the optimisation of therapy in a coughing patient. 112

Urology

- G.G. Krivoborodov, E.I. Tur, D.A. Shirin
 Hyperactive bladder: concept of disease and paradigms in the treatment 121
- E.I. Ermakova
 The role of vaccine prophylaxis in the treatment of recurrent urinary tract infections in menopausal women 129

Gastroenterology

- N.V. Sturov, S.V. Popov, V.L.A. Zhukov
 Modern approaches to the correction of the gut microbiota. 136
- T.L. Pilat, S.N. Alekseenko, V.A. Krutova, M.Yu. Akimov, I.V. Radysh, T.N. Umnova, A.V. Istomin, E.A. Gordeeva, M.M. Korosteleva, R.A. Khanferyan
 Nutritional problems of patients infected with COVID-19 and potential for nutritional management of disorders 144

Rheumatology

- I.G. Krasivina, L.N. Dolgova, N.V. Dolgov
 Local anti-inflammatory therapy for osteoarthritis with high comorbidity 155
- M.S. Svetlova
 Rheumatic polymyalgia: clinic, diagnosis, principles of therapy (to help the primary care physician) 164

Gynecology

- A.P. Magomedova, N.A. Lomova, T.E. Karapetyan, E.Yu. Amirastanov
 Latent iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy: effects on maternal and fetal health, possible ways to solve the problem ... 170
- Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov, A.R. Azamatov, E.M. Zumorina, M.S. Amosov
 Stage stratification of pregnant women at risk of preeclampsia 174
- T.N. Savchenko, L.A. Ozolinya, M.I. Agayeva, M.Y. Shmorgunova, E.D. Golovko
 The value of toll-like receptors in predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy. 185

Nephrology

- A.K. Eremkina, N.G. Mokrysheva
 Paricalcitol in management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder 190

Infections

- N.A. Kuzubova, O.N. Titova, E.S. Lebedeva, E.V. Volchkova
 Endothelial progenitor cells in pathogenesis of new coronavirus infection. 199
- V.V. Tsvetkov
 Combined drugs in the treatment of acute respiratory viral infections: a review of research results 205

Practice

- D.I. Trukhan, E.N. Degovtsov, E.L. Davydov
 Cholecystocardial syndrome in real clinical practice 212
- T.L. Alenskaya
 Innovative methods of rehabilitation at the outpatient and homestages in patients after pneumonia COVID-19 220
- N.V. Pizova, N.A. Pizov, A.V. Pizov
 Perimenopausal period and mood disorders. 230
- I.A. Shafieva, S.V. Bulgakova, A.V. Shafieva, N.A. Kniazev
 The effect on the gastrointestinal tract of various forms of alendronate in comorbid patients taking NSAIDs 241
- V.F. Semiglazov, A.I. Tseluiko, I.A. Baldueva, T.L. Nekhaeva, A.S. Artemyeva, As.G. Kudaybergenova, S.A. Protsenko, A.V. Novik, V.V. Semiglazov, R.V. Donskikh, T.Yu. Semiglazova, R.S. Pesotskiy, V.S. Apollonova, P.V. Krivorotko, A.M. Belyaev
 Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors 248

Dissertant

- K.M. Muratov, E.V. Shikh, N.I. Lapidus, Zh.I. Sizova
 Non-steroidal anti-inflammatory drugs and arterial hypertension: drug interaction-adjusted management of patients 258
- A.I. Kriukov, V.L.T. Pal'chun, A.V. Gurov, T.K. Dubovaya, A.G. Ermolaev, Z.V. Murzakhanova
 Comparative characteristics of the options for conservative therapy of chronic tonsillitis of toxic-allergic form I 265

Изучение ассоциации питания с риском сердечно-сосудистых заболеваний

А.В. Погожева, ORCID: 0000-0003-4619-291X, allapogozheva@yandex.ru

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Резюме

Введение. Здоровое питание – важная составляющая качества жизни, под которым понимается интегральный показатель психического, физического и социального функционирования человека. Однако в рационе россиян недостаточно овощей и фруктов, молочных продуктов, избыток сахара, соли, продуктов, содержащих животный жир и транс-жиры. Нарушения структуры питания, пищевого статуса приводят к развитию алиментарно-зависимых заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, и в частности артериальной гипертензии.

Цель. Изучение алиментарных факторов риска артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Проанализированы данные опроса ВЦИОМ и компании «Гедеон Рихтер» «Продуктовые привычки россиян, сентябрь 2020 г.», проведенного методом телефонного опроса по не менее чем 80 регионам (1 600 респондентов старше 18 лет).

Результаты и обсуждение. Рацион взрослого населения России характеризуется высоким потреблением животного жира (частое употребление жирных молочных продуктов – 52% респондентов, сливочного масла – 61%, колбасных изделий – 48%), соли (соленья и маринады – 42%), добавленного сахара (кондитерские изделия – 47%) при недостатке фруктов, рыбы и морепродуктов. Добавляют соль в готовые блюда 23% опрошенных, а 43% применяют жарение при приготовлении пищи. Артериальная гипертензия отмечена у 52% респондентов, которые по сравнению с нормотониками реже (32–39%) включают в свой рацион продукты – источники калия и магния (абрикосы, бананы, сухофрукты, орехи семечки и др.) и чаще – соленья, маринады (47%) и майонез (45%), содержащие большое количество соли, а также досаливают готовые блюда (24%).

Выводы. С целью профилактики артериальной гипертензии у россиян необходимо увеличить потребление ими калия и магния, ограничить содержание в рационе поваренной соли, чему будет способствовать широкое внедрение образовательных программ по здоровому питанию.

Ключевые слова: питание, алиментарно-зависимые заболевания, артериальная гипертензия, калий, магний, образовательные программы

Для цитирования: Погожева А.В. Изучение ассоциации питания с риском сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет.* 2021;(4):17–24. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-17-24.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

To the health of the nation through multi-level educational programs for the population in the field of optimal nutrition

Alla V. Pogozheva, ORCID: 0000-0003-4619-291X, allapogozheva@yandex.ru

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

Abstract

Introduction. Healthy nutrition is the most important component of the quality of life, which is understood as an integral indicator of the mental, physical and social functioning of a person. However, the diet of Russians is not enough vegetables and fruits, dairy products, excess sugar, salt, products containing animal fat and trans fats. Violations of the structure of nutrition, nutritional status lead to the development of alimentary-dependent diseases, primarily cardiovascular, and in particular, arterial hypertension.

Goal. Study of alimentary risk factors for arterial hypertension.

Materials and methods. The data of the survey of VTSIOM and the company Gideon Richter “Food habits of Russians”, September 2020”, conducted by telephone survey in at least 80 regions (1,600 respondents over 18 years old), are analyzed.

Results and discussion. The diet of the adult population of Russia is characterized by a high consumption of animal fat (frequent consumption of fatty dairy products-52% of respondents, butter-61%, sausage products-48%), salt (pickles and marinades – 42%), added sugar (confectionery – 47%) with a lack of fruit, fish and seafood. 23% of respondents add salt to ready meals, and 43% use frying when cooking. Arterial hypertension was noted in 52% of respondents, who, compared to normotronics, less often (32-39%) include in their diet foods that are sources of potassium and magnesium (apricots, bananas, dried fruits, nuts, seeds, etc.), and more often-pickles, marinades (47%) and mayonnaise (45%), containing a large amount of salt, as well as add salt to ready meals (24%).

Conclusions. In order to prevent arterial hypertension in Russians, it is necessary to increase their intake of potassium and magnesium, limit the content of table salt in the diet, which will be facilitated by the widespread introduction of educational programs on healthy nutrition.

Keywords: nutrition, non-communicable diseases, arterial hypertension, potassium, magnesium. educational programs

For citation: Pogozheva A.V. To the health of the nation through multi-level educational programs for the population in the field of optimal nutrition. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):17–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-17-24.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровое питание является одной из ведущих потребностей человека и важнейшей составляющей здорового образа и качества жизни, под которым понимается интегральный показатель психического, физического и социального функционирования человека. По сравнению с другими факторами окружающей среды (коммунальные, производственные экологические и другие факторы) питание оказывает наиболее существенное влияние на здоровье. В то же время традиционное питание россиян все еще далеко от оптимального: в нашем рационе недостаточно овощей и фруктов, молочных продуктов на фоне избыточного потребления сахара, соли, продуктов, содержащих животный жир и трансжиры [1–5].

Результаты исследований последних лет показали важное значение негативных последствий для здоровья широкого распространения среди населения нарушений структуры питания, пищевого статуса, приводящих к постоянному прогрессированию числа алиментарно-зависимых заболеваний (АЗЗ), таких как сердечно-сосудистые, онкологические, сахарный диабет, ожирение, подагра, остеопороз и др., которые являются основной причиной смертности населения экономически развитых стран, в т.ч. и России [3–5].

Так, в 2018 г. более половины смертей в Российской Федерации приходились на АЗЗ, и в первую очередь на болезни системы кровообращения – 47%, среди которых лидирующие позиции занимает артериальная гипертензия (АГ). Известно, что АГ диагностируется примерно у 1 млрд людей во всем мире и представляет собой один из основных факторов риска развития таких сердечно-сосудистых катастроф, как инфаркт и инсульт¹.

В важнейших стратегических документах «Основы государственной политики в области здорового питания на период до 2020 г.» (Москва, 2010 г.), итоговых документах Первой глобальной министерской конференции по формированию здорового образа жизни и профилактике неинфекционных заболеваний (Москва, 28–29 апреля 2011 г.), Второй Международной конференции по вопросам питания (Рим, 19–21 ноября 2014 г.) обозначен приоритет оптимального питания в снижении распространенности факторов риска развития АЗЗ и их профилактике на индивидуальном и популяционном уровнях [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение алиментарных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и в частности артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен аналитический обзор данных опроса ВЦИОМ «Продуктовые привычки россиян, сентябрь 2020 г.», осуществленного совместно с компанией «Гедеон Рихтер» в сентябре 2020 г. методом телефонного опроса по не менее чем 80 регионам².

В опросе приняли участие 1600 респондентов старше 18 лет, среди которых мужчин 722 и женщин – 878. По возрасту: 135 человек 18–24 лет; 316 – 25–34 лет; 307 – 35–44 лет; 405 – 45–59 лет и 437 – 60 лет и старше.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из *табл. 1*, наиболее часто (каждый день или через день) население употребляет овощи (90%), растительные масла (86%), яйца (77%), курицу, индейку (72%) и хлеб (71%). Реже всего респонденты регулярно употребляют фастфуд и чипсы (9%).

Исходя из данных опроса (*табл. 1*), рацион взрослого населения России характеризуется высоким потреблением животного жира (часто употребляют жирные молочные продукты – 52% респондентов, сливочное масло – 61%, колбасные изделия – 48%), соли (соленья и маринады – 42%), добавленного сахара (кондитерские изделия – 47%) при недостатке фруктов, рыбы и морепродуктов, что вносит свой вклад в развитие АЗЗ, и особенно сердечно-сосудистой патологии [1, 3, 8, 9].

По сравнению с мужчинами женщины употребляют больше круп, птицы, яиц, рыбных и молочных продуктов, овощей, фруктов, растительных жиров, меньше – мяса и мясных продуктов, хлебобулочных, сдобных мучных и кондитерских изделий, фастфуда и чипсов. Респонденты старших возрастных групп чаще включали в свой рацион хлебобулочных на основе цельного зерна, крупы, овощи, рыбу, растительное масло и реже – макаронные, сдобные мучные и кондитерские изделия, фрукты, жирные молочные продукты, мясо и мясные продукты, птицу, яйца, майонез, фастфуд и чипсы (*табл. 1*). Полученные данные согласуются с результатами аналогичных исследований [10].

Полученные при опросе данные согласуются с результатами исследования Росстата, проведенного в 2018 г., которые свидетельствуют, что складывающаяся до настоящего времени структура питания населения России не соответствует оптимальной, представленной в Приказе Минздрава РФ от 19.08.2016 г. № 614 «Рекомендации по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современ-

¹ Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь – декабрь 2018 г. Росстат; 2019; Смертность по причинам смерти в 2018 году. Режим доступа: <https://www.gks.ru/folder/12781>.

² Питание: правильное и безопасное. Режим доступа: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/pitanie-pravilnoe-i-bezopasnoe>; Продуктовые привычки россиян. Результаты опроса населения. Режим доступа: https://flzor.ru/wp-content/uploads/2020/09/VTSIOM_Privychki_v_pitanii.pdf; Питание для крепкого сердца: 8 важных правил.

● **Таблица 1.** Продукты, употребляемые каждый день или через день
 ● **Table 1.** Food products used every day or every other day

Продукты, которые респонденты употребляют каждый день или через день	Все опрошенные	Пол		Возраст				
		Мужской	Женский	18–24 года	25–34 года	35–44 года	45–59 лет	60 лет и старше
Хлеб и хлебобулочные изделия из пшеничной муки высшего сорта	69	74	65	66	74	72	68	65
Хлеб и продукты на основе зерновых: ржано-пшеничные, цельнозерновые и т. п.	71	73	69	58	63	69	78	75
Макаронные изделия	63	67	60	68	66	67	61	59
Каши: гречневая, овсяная или пшеничная	62	58	65	54	57	57	65	69
Сдобные мучные и кондитерские изделия	47	48	45	58	56	50	44	37
Овощи: картофель, капуста, морковь, томаты, зелень	90	88	91	84	91	91	91	90
Фрукты: бананы, абрикосы, апельсины, мандарины	46	43	48	49	47	50	43	43
Сухофрукты, орехи, семечки	42	39	44	42	40	39	46	41
Жирные молочные продукты: творог более 5% жирности, сметана более 15%, сыр более 30%	52	48	55	52	55	52	52	50
Нежирные молочные продукты: йогурт менее 2,5% жирности, нежирные творог, сметана	49	44	54	59	51	47	46	50
Сливочное масло	61	58	64	51	62	63	61	61
Мясо: свинина, говядина, баранина	66	72	60	58	69	65	69	62
Колбаса, сосиски, сардельки	48	53	45	61	55	52	45	40
Курица, индейка	72	68	76	76	74	74	73	67
Яйца	77	74	79	81	78	76	78	75
Несоленая и неконсервированная рыба	31	30	32	29	29	25	36	35
Соления и маринады	42	43	42	32	48	41	43	41
Майонез	42	40	44	46	51	49	39	32
Растительные масла (оливковое, подсолнечное, кукурузное и др.)	86	80	90	69	84	89	89	87
Фастфуд, чипсы и т. п.	9	11	8	28	18	8	5	2
Ничего из перечисленного	0	0	0	2	0	0	0	0
Затрудняюсь ответить	0	1	0	0	0	0	0	1

менным требованиям здорового питания»: потребление овощей и бахчевых, фруктов и ягод – ниже в 1,3 раза, молока и молочных продуктов – в 1,2 раза, масла растительного и маргарина – в 1,2 раза, яиц – в 1,1 раза, тогда как мяса и мясопродуктов – выше в 1,2 раза, сахара и кондитерских изделий – в 1,4 раза. Только потребление хлебобулочных и рыбопродуктов соответствует рациональным нормам [1].

Из популярных напитков (табл. 2), употребляемых регулярно населением, чаще всего респондентами отмечаются чай (87%), кофе (61%), негазированная минеральная вода (58%), молоко (51%) и кисломолочные напитки (37%).

По сравнению с мужчинами женщины чаще включают в свой рацион чай, кофе, молоко и кисломолочные напитки и реже – готовые соки, нектары, лимонады, минеральную воду и алкоголь. Лица старших возрастных групп

значительно чаще употребляют чай и кисломолочные продукты и существенно реже – готовые соки, нектары, лимонады, минеральную воду (табл. 2).

Как видно из табл. 3, среди щадящих способов приготовления пищи наиболее популярными были отваривание (66%), тушение (37%) и несколько менее – запекание (22%) и приготовление на пару (11%). В то же время достаточно частым способом тепловой обработки встречалось жарение (43%), регулярное применение которого, как известно, способствует повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 8, 10].

Женщины относительно мужчин при приготовлении пищи значительно чаще (в 1,5 раза) прибегают к тушению и запеканию продуктов и реже – к жарению. Респонденты старших возрастных групп в 2–3 раза больше

- **Таблица 2.** Напитки, выпиваемые каждый день или через день
 ● **Table 2.** Drinks used every day or every other day

Напитки, выпиваемые каждый день или через день	Все опро- шенные	Пол		Возраст				
		Мужской	Женский	18–24 года	25–34 года	35–44 года	45–59 лет	60 лет и старше
Чай (зеленый, черный, травяной и др.)	87	85	89	77	85	88	89	89
Кофе и кофейные напитки	61	56	66	58	63	62	62	60
Молоко	51	47	54	50	53	49	47	54
Кефир и другие кисломолочные напитки	37	32	40	24	33	33	39	44
Готовые соки, нектары, лимонады	25	27	23	37	34	25	23	17
Газированная минеральная вода	24	29	20	27	30	29	25	15
Негазированная вода (минеральная, питьевая)	58	59	56	71	71	61	54	45
Алкоголь и алкогольные напитки	7	13	3	5	6	10	7	8
Ничего из перечисленного	0	0	0	2	0	0	1	0

- **Таблица 3.** Способы приготовления пищи
 ● **Table 3.** Cooking solutions

Способы приготовления пищи	Все опро- шенные	Пол		Возраст				
		Мужской	Женский	18–24 года	25–34 года	35–44 года	45–59 лет	60 лет и старше
Отваривание	66	67	66	65	60	67	66	71
Тушение	37	27	45	16	36	34	41	43
Запекание	22	18	25	20	24	25	23	18
Жарение	43	52	36	63	54	48	35	34
Приготовление на пару	11	10	11	16	6	10	11	12
Ничего из перечисленного	1	2	0	2	2	2	1	1
Другое (запишите, что именно)	2	3	1	0	2	3	2	0
Затрудняюсь ответить	0	1	0	1	0	0	1	0

- **Таблица 4.** Частота использования поваренной соли в процессе приготовления пищи
 ● **Table 4.** Frequency of use of dietary salt during cooking process

Частота использования поваренной соли в процессе приготовления пищи	Все опро- шенные	Пол		Возраст				
		Мужской	Женский	18–24 года	25–34 года	35–44 года	45–59 лет	60 лет и старше
Добавляю соль только в процессе приготовления	67	60	73	56	61	68	70	71
Добавляю соль только в готовое блюдо	4	6	3	2	4	5	6	4
Добавляю соль в процессе приготовления и досаливаю уже готовое блюдо	23	26	20	30	28	23	20	20
Не использую соль в процессе приготовления пищи	4	5	3	12	4	3	3	3
Затрудняюсь ответить	2	3	1	0	2	1	2	2

используют такой способ приготовления пищи, как тушение, и в два раза меньше – жарение (табл. 3).

Большинство населения добавляет соль только в процессе приготовления блюд (67%). 23% населения солят блюдо в процессе приготовления и досаливают уже готовое

блюдо. Только 8% респондентов ограничивают поступление соли: 4% добавляют ее уже в готовое блюдо, а еще 4% вообще не используют в процессе приготовления (табл. 4).

Женщины по сравнению с мужчинами и лица старше 60 лет относительно более молодых респондентов чаще

● **Таблица 5.** Частота встречаемости повышенного АД
 ● **Table 5.** High blood pressure prevalence

Частота встречаемости повышенного АД	Все опрошенные	Пол		Возраст				
		Мужской	Женский	18–24 года	25–34 года	35–44 года	45–59 лет	60 лет и старше
Да, регулярно	14	10	18	6	2	9	18	25
Да, время от времени давление повышается	38	34	41	20	25	35	44	51
Нет, не бывает	44	49	40	72	69	51	35	21
Затрудняюсь ответить	4	7	1	1	4	6	3	3

добавляют соль только в процессе приготовления пищи и реже досаливают уже готовое блюдо. Особый интерес представляло изучение питания у лиц с артериальной гипертонией. Как видно из табл. 5, более половины всех опрошенных (52%) отмечают повышенное артериальное давление (большой частью женщины – 59%). Из них у 14% повышенное давление бывает регулярно (у женщин – 18%), а у 38% – время от времени. Чаще (в 2,5–4 раза) повышение артериального давления отмечают лица в возрасте старше 60 лет, что согласуется с известным фактом, что артериальная гипертония является наиболее распространенным возраст-ассоциированным заболеванием [10–12].

Респонденты с регулярным повышением артериального давления имеют некоторые отличия в продуктовом составе рациона по сравнению с лицами с нормальным АД, что, по-видимому, связано с некоторой целенаправленной его коррекцией. Так, они несколько реже употребляют в пищу яйца, хлеб, птицу, сливочное масло, жирные молочные и кисломолочные продукты, хлеб из муки высшего сорта, сдобные мучные и кондитерские изделия, мясо и мясные продукты (колбасы, сосиски, сардельки) и чаще – крупы, растительные масла, хлеб из цельнозерновой муки³.

Лица с повышенным артериальным давлением реже пьют кофе, негазированную и газированную минеральную воду и готовые соки, нектары, лимонады, но чаще – кисломолочные продукты. При этом они чаще используют такие способы кулинарной обработки пищи, как отваривание и запекание, реже – жарение.

В то же время из полученных данных видно, что, несмотря на более низкое потребление продуктов, содержащих добавленный сахар и жир, респонденты, у которых отмечается регулярное повышение АД, чаще включают в свой рацион соленья, маринады (47%) и майонез (45%), содержащие большое количество соли⁴.

Наряду с этим они чаще (24%) добавляют соль в процессе приготовления пищи и досаливают уже готовое блюдо. Среди лиц, которые вообще не используют соль в процессе приготовления, количество респондентов, имеющих регулярное повышение АД, в 3 раза меньше, чем опрошенных с нормальным уровнем АД⁵.

Хорошо известно, что одной из причин пандемии АГ в России является высокое потребление населением поваренной соли (натрия) и низкое – калия. Соотношение натрия и калия в моче при АГ превышает 5,7:1. В противоположность натрию калий способствует усилению кровотока и вазодилатации посредством гиперполяризации мембран клеток гладкой мускулатуры сосудов после активации Na^+/K^+ -АТФазы и калиевых каналов. Повышение потребления калия с пищей до оптимального уровня может приводить к гипотензивному эффекту у лиц с АГ, особенно при отсутствии лекарственной терапии, потреблении большого количества натрия и/или недостаточного – калия (<3500 мг/сут). Известно, что повышение концентрации калия в плазме крови улучшает реполяризацию желудочков и снижает риск аритмии у пациентов с АГ, принимающих не калийсберегающие диуретики [13–15].

Гипотензивный эффект калия потенцирует его комбинация с магнием. Сосудорасширяющие, антиишемические, противовоспалительные, антиагрегантные и антиаритмические свойства магния способствуют снижению риска ССЗ, смертности от них и общей смертности. Магний является кофактором более 300 ферментов, участвует в регуляции обменных процессов, тонуса гладких мышц сосудов, функции эндотелиальных клеток, трансмембранного транспорта [16–18].

Широкомасштабные эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют, что среднее потребление калия населением составляет менее 3000 мг/сут, а магния – менее 350 мг/сут, т.е. ниже уровней, рекомендованных ВОЗ (>3500 и >420 мг/сут соответственно). В то же время известно, что недостаточная обеспеченность калием и магнием ассоциируется с риском ССЗ, и в частности АГ [14, 17, 18].

Как свидетельствуют данные проведенного анализа, респонденты, имеющие регулярное повышение артериального давления, по сравнению с теми, у кого не было отмечено АГ, включают в свой рацион продукты – источники калия и магния. Так, фрукты (абрикосы, бананы и др.) употребляют регулярно 39% лиц с АГ и 49% – с нормотонией, сухофрукты, орехи семечки, соответственно, 32 и 44%⁶.

³ Продуктовые привычки россиян. Результаты опроса населения. Режим доступа: https://flzor.ru/wp-content/uploads/2020/09/VTSIOM_Privychki_v_pitanii.pdf.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

● **Таблица 6.** Содержание калия и магния в пищевых продуктах
 ● **Table 6.** Potassium and magnesium content in food products

Пищевой продукт	Содержание калия, мг/100 г	Пищевой продукт	Содержание магния, мг/100 г
Картофель отварной	500	Семечки подсолнечные	320–420
Фасоль отварная	439	Орехи	160–270
Бананы	348	Хлеб из цельного зерна	66
Курага	1717	Каша гречневая, овсяная, пшенная	21–49
Абрикосы	305	Горох отварной	42
Томаты	290	Картофель отварной	22
Каша гречневая	92	Капуста тушеная	20

Несмотря на то что в последнее время выявлена тенденция к снижению распространенности дефицита ряда витаминов и минеральных веществ за счет использования в питании специализированных пищевых продуктов и БАД [19, 20], проблема адекватной обеспеченности населения микронутриентами остается нерешенной, о чем свидетельствуют результаты массовых обследований различных групп населения [14, 21].

Простая и экономически эффективная стратегия по коррекции дефицита магния и калия заключается в восполнении недостаточного поступления их с рационом [14, 15, 22]. В табл. 6 приведено содержание калия и магния в пищевых продуктах и блюдах, потребление которых вносит ощутимый вклад в обеспечение ими организма.

Основными источниками калия в рационе являются картофель, бобовые, овощи и фрукты. Достаточное поступление магния с пищей обеспечивают цельные злаки, зеленые листовые овощи, орехи и др. Он содержится также в хлорофилле растений, морских и сине-зеленых водорослях. Приблизительно 10% суточной потребности в магнии поступает из питьевой воды [18, 23].

В питании населения, в т.ч. больных АГ, наряду с традиционными, могут также использоваться специализированные пищевые продукты, БАД, а также некоторые фармпрепараты, содержащие значительные количества калия и магния.

Наряду с монопрепаратами, содержащими калий (калия хлорид, калия оротат) или магний (Магне В6, магнерот, магнелин сульфат), используют комплексные препараты (Панангин, Аспаркам), включающие оба макроэлемента (аспарагинат калия + аспарагинат магния), что дает возможность проявиться их синергичному действию. Аспарагиновая кислота способствует проникновению ионов калия и магния в клетки [24].

Максимальная суточная доза Панангина (1 таблетка содержит 36,2 мг калия и 11,8 мг магния) в комплексном лечении ССЗ составляет 9 таблеток, что обеспечивает дополнительное поступление 10% калия и 27% магния от их рекомендуемого суточного потребления. С профи-

лактическими целями в качестве источника калия и магния препарат используют и в меньшей дозе (по 1–2 таблетки 3 раза в сутки) [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных опроса показал, что артериальная гипертония отмечена у 52% респондентов, которые по сравнению с лицами с нормотонией реже (32–39% против 44–49%) включают в свой рацион продукты – источники калия и магния (абрикосы, бананы, сухофрукты, орехи семечки и др.) и чаще – соленья, маринады (47%) и майонез (45%), содержащие большое количество соли, а также досаливают готовые блюда (24%).

С целью профилактики артериальной гипертонии на фоне диетологических рекомендаций по оптимизации рациона питания (исключение высококалорийной, жирной пищи, обогащение диеты пищевыми волокнами, ПНЖК, особенно омега-3 и т.д.) необходимо ограничить потребление поваренной соли, а также обеспечить обогащение рациона достаточным количеством калия и магния.

Наряду с этим очевидно, что основным путем снижения распространенности АЗГ, и в т.ч. артериальной гипертонии, является широкое внедрение профилактических мероприятий, направленных на продвижение здорового образа жизни, среди которых лидирующие позиции занимает оптимизация питания путем реализации образовательных программ. В настоящее время, помимо традиционных методов (печатной и изобразительной пропаганды), важными средствами реализации образовательных программ для населения является размещение информации по здоровому питанию на официальных сайтах, информационных порталах, тематических блогах и страницах в социальных сетях, в специализированных приложениях для смартфонов и др. [25–27].



Поступила / Received 17.02.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2021
 Принята в печать / Accepted 02.03.2021

Список литературы

1. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. (ред.). *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 656 с. Режим доступа: https://static-ru.insales.ru/files/1/8149/12632021/original/nutriciol_dietol.pdf.
2. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Буряк Д.А., Акользина С.Е., Батулин А.К. (ред.). *Качество жизни. Здоровье и питание. Атлас*. М.: Медицина; 2018. 696 с. Режим доступа: https://bookmos.ru/components/com_jshopping/files/img_products/kachestvo-jizni-zdorove-i-pitanie-atlas-na-russkom-i-angliyskom-yazykah-quality-of-life-health-and-nutrition-atlas-in-russian-and-english-languages-2018-978-5-225-10039-1.pdf.
3. Погожева А.В., Батулин А.К. *Питание и профилактика неинфекционных заболеваний*. Beau Bassin: Lambert Academic Publishing; 2017. 184 с.
4. Погожева А.В., Батулин А.К. Правильное питание – фундамент здоровья и долголетия. *Пищевая промышленность*. 2017;(10):58–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravilnoe-pitanie-fundament-zdorovya-i-dolgoletiya>.
5. Тармаева И.Ю., Ефимова Н.В., Баглушкина С.Ю. Гигиеническая оценка питания и риск заболеваемости, связанный с его нарушением. *Гигиена и санитария*. 2016;95(9):868–872. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-pitaniya-i-risk-zabolevaemosti-svyazannyi-s-ego-narusheniem>.
6. Онищенко Г.Г. Главное – профилактика. *Стандарты и качество*. 2016;(8):8–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26499652>.
7. Тутельян В.А., Герасименко Н.Ф., Никитюк Д.Б., Погожева А.В. Оптимальное питание – основа здорового образа жизни. В: Герасименко Н.Ф., Глыбочко П.В., Есауленко И.Э., Попова В.И., Стародубова В.И., Тутельян В.А. (ред.). *Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы*. М.: Научная книга; 2019. С. 228–249. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41660921&selid=41660975>.
8. Погожева А.В. Значение БАД к пище в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):55–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-biologicheskii-aktivnyh-dobavok-k-pische-v-profilaktike-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy>.
9. Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Дыдыкина И.С., Коваленко А.А. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы питания*. 2020;89(3):114–124. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10035.
10. Погожева А.В. *Ешь, пей, не болей. Уникальные принципы герондетики и гериатрии – здорового и лечебного питания в пожилом возрасте*. М.: ТД ДеЛи; 2021. 286 с.
11. Погожева А.В. Принципы питания лиц пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2017;23(11–12):74–83. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiy-pitaniya-lits-pozhilogo-vozrasta>.
12. Пузин С.Н., Погожева А.В., Потапов В.Н. Оптимизация питания пожилых людей как средство профилактики преждевременного старения. *Вопросы питания*. 2018;87(4):69–77. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-pitaniya-pozhilykh-lyudey-kak-sredstvo-profilaktiki-prezhdevremennogo-stareniya>.
13. Аверин Е.Е., Никитин И.Г., Никитин А.Э. Гипокалиемия: обзор современного состояния проблемы. *Медицинский алфавит*. 2018;3(32):12–18. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/871?locale=ru_RU.
14. Погожева А.В., Коденцова В.М. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием. *РМЖ*. 2020;(3):8–12. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/kardiologiya/O_.
15. Погожева А.В. Роль калия и магния в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):76–79. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200336.
16. Razzaque M.S. Magnesium: are we consuming enough? *Nutrients*. 2018;10(12):1863. doi: 10.3390/nu10121863.
17. Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
18. Al Lawi A.M., Majoni S.W., Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:9041694. doi: 10.1155/2018/9041694.
19. Богатырев А.Н., Пряничникова Н.С., Макеева И.А. Натуральные продукты питания – здоровье нации. *Пищевая промышленность*. 2017;(8):26–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/naturalnye-produkty-pitaniya-zdorovie-natsii>.
20. Тутельян В.А., Онищенко Г.Г., Гуревич К.Г., Погожева А.В. *Здоровое питание. Роль БАД*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 480 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970455432.html>.
21. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации (1987–2017 гг.). *Вопросы питания*. 2018;87(4):62–68. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitaminnaya-obespechennost-vzroslogo-naseleniya-rossiyskoy-federatsii-1987-2017-gg>.
22. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
23. Рискун Д.В., Барабаш А.Л. Связь заболеваемости населения Тамбовской области с минеральным составом питьевых артезианских вод. *Микроэлементы в медицине*. 2019;20(2):28–38. doi: 10.19112/2413-6174-2019-20-2-28-38.
24. Барышников Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):67–73. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190240.
25. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Погожева А.В. Образовательные (просветительские) программы для молодежи в области здорового питания. В: Стародубов В.И., Тутельян В.А. (ред.). *Актуальные проблемы образования и здоровья обучающихся*. М.: Научная книга; 2020. С. 25–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44058439&pf=1>.
26. Погожева А.В., Смирнова Е.А. К здоровью нации через многоуровневые образовательные программы для населения в области оптимального питания. *Вопросы питания*. 2020;89(4):262–272. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10060.
27. Погожева А.В., Смирнова Е.А. Роль образовательных программ в области здорового питания как основы профилактики неинфекционных заболеваний (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2020;99(12):1426–1430. doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-12-1426-1430.

References

1. Tutelyan V.A., Nikitiuk D.B. (eds.). *The Nutrition Science and Clinical Nutrition: National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 656 p. (In Russ.) Available at: https://static-ru.insales.ru/files/1/8149/12632021/original/nutriciol_dietol.pdf.
2. Tutelyan V.A., Nikitiuk D.B., Buryak D.A., Akolizina S.E., Baturin A.K. (eds.). *Quality of life. Health and nutrition. Atlas*. Moscow: Meditsina; 2018. 696 p. (In Russ.) Available at: https://bookmos.ru/components/com_jshopping/files/img_products/kachestvo-jizni-zdorove-i-pitanie-atlas-na-russkom-i-angliyskom-yazykah-quality-of-life-health-and-nutrition-atlas-in-russian-and-english-languages-2018-978-5-225-10039-1.pdf.
3. Pogozeva A.V., Baturin A.K. *Nutrition and prevention of non-infectious diseases*. Beau Bassin: Lambert Academic Publishing; 2017. 184 p. (In Russ.).
4. Pogozeva A.V., Baturin A.K. Proper nutrition is the Foundation of health and longevity. *Pishcheyaya promyshlennost'*. 2017;(10):58–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravilnoe-pitanie-fundament-zdorovya-i-dolgoletiya>.
5. Tarmaeva I.Yu., Efimova N.V., Baglushkina S.Yu. Hygienic estimation of the nutrition and the risk of morbidity associated with its violation. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2016;95(9):868–872. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-pitaniya-i-risk-zabolevaemosti-svyazannyi-s-ego-narusheniem>.
6. Onishchenko G.G. The Main thing – prevention. *Standarty i kachestvo = Standards and Quality*. 2016;(8):8–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26499652>.
7. Tutelyan V.A., Gerasimenko N.F., Nikitiuk D.B., Pogozeva A.V. Optimal nutrition is the basis of a healthy lifestyle. In: Gerasimenko N.F., Glybochko P.V., Esaulenko I.E., Popova V.I., Starodubova V.I., Tutelyan V.A. (eds.). *Health of Youth: New Challenges and Prospects*. Moscow; 2019, pp. 228–249. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41660921&selid=41660975>.
8. Pogozeva A.V. The value of dietary supplements in the prevention of cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):55–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-biologicheskii-aktivnyh-dobavok-k-pische-v-profilaktike-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy>.

9. Smetneva N.S., Pogozheva A.V., Vasiliev Yu.L., Dydykin S.S., Dydykina I.S., Kovalenko A.A. The role of optimal nutrition in the prevention of cardiovascular diseases. *Voprosy pitaniya = Nutrition Issues*. 2020;89(3):114–124. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2020-10035.
10. Pogozheva A.V. *Eat, drink, don't get sick. Unique principles of herodietetics and geriatrics-healthy and therapeutic nutrition in the elderly*. Moscow: TD Delhi; 2021. 286 p. (In Russ.).
11. Pogozheva A.V. Principles of nutrition optimization for the elderly. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2017;23(11–12):74–83. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiipy-pitaniya-lits-pozhilogo-vozrasta>.
12. Puzin S.N., Pogozheva A.V., Potapov V.N. Optimizing nutrition of older people as a mean of preventing premature aging. *Voprosy pitaniya = Nutrition Issues*. 2018;87(4):69–77. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-pitaniya-pozhilyh-lyudey-kak-sredstvo-profilaktiki-prezhdevremennogo-stareniya>.
13. Averin E.E., Nikitin I.G., Nikitin A.E. Hypokalemia: a review of the current state of the problem. *Meditsinskiy alfabit = Medical Alphabet*. 2018;3(32):12–18. (In Russ.) Available at: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/871?locale=ru_RU.
14. Pogozheva A.V., Kodentsova V.M. On the recommended consumption and provision of the population with potassium and magnesium. *RMZh = RMJ*. 2020;3(3):8–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/O_rekomenduemom_potreblenii_i_obespechennosti_nasele-niya_kalium_i_magniem.
15. Pogozheva A.V. The role of potassium and magnesium in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):76–79. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.10.200336.
16. Razzaque M.S. Magnesium: are we consuming enough? *Nutrients*. 2018;10(12):1863. doi: 10.3390/nu10121863.
17. Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
18. Al Alawi A.M., Majoni S.W., Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:9041694. doi: 10.1155/2018/9041694.
19. Bogatyrev A.N., Pryanichnikova N.S., Makeeva I.A. Natural food – health of the nation. *Pishchevaya promyshlennost' = Food Processing Industry*. 2017;8(2):26–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/naturalnye-produkty-pitaniya-zdorovie-natsii>.
20. Tutelyan V.A., Onishchenko G.G., Gurevich K.G., Pogozheva A.V. *Healthy Eating. The Role of BAD*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 480 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970455432.html>.
21. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Vitamin status of adult population of the Russian Federation (1987–2017). *Voprosy pitaniya = Nutrition Issues*. 2018;87(4):62–68. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitaminnaya-obespechennost-vzroslogo-naseleniya-rossiyskoy-federatsii-1987-2017-gg>.
22. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
23. Risnik D.V., Barabash A.L. Association between the mineral composition of artesian drinking water and the morbidity of the Tambov Region population. *Mikroelementy v meditsine = Microelements in Medicine*. 2019;20(2):28–38. (In Russ.) doi: 10.19112/2413-6174-2019-20-2-28-38.
24. Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E. Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular disease development and possibilities of correction. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):67–73. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190240.
25. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Pogozheva A.V. Educational (educational) programs for young people in the field of healthy nutrition. In: Starodubov V.I., Tutelyan V.A. (eds.). *Actual problems of education and health of students*. Moscow: Scientific Book; 2020, pp. 25–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44058439&pf=1>.
26. Pogozheva A.V., Smirnova E.A. To the health of the nation through multi-level educational programs for the population in the field of optimal nutrition. *Voprosy pitaniya = Nutrition Issues*. 2020;89(4):262–272. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2020-10060.
27. Pogozheva A.V., Smirnova E.A. Educational programs for the population in the field of the healthy nutrition is the basis for the prevention of non-communicable diseases. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2020;99(12):1426–1430. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-12-1426-1430.

Информация об авторе:

Погожева Алла Владимировна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; allapogozheva@yandex.ru

Information about the author:

Alla V. Pogozheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Associate, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; allapogozheva@yandex.ru

Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на инфекцию SARS-CoV-2 у взрослых: систематический обзор исследований и метаанализов

М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

В статье обсуждается роль иммунной дисрегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе инфекции COVID-19, участие АПФ2 в проникновении коронавируса SARS-CoV-2 в клетки и возможная роль блокаторов РААС в развитии и тяжести заболевания. Отмечается, что благоприятные органопротективные эффекты ИАПФ/БРА могут защищать от инфекции SARS-CoV-2, их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В статье представлен обзор научных данных о связи между применением ИАПФ/БРА и инфекцией COVID-19. Проведен ряд когортных исследований, направленных на решение главных вопросов: увеличивает ли использование ИАПФ/БРА риск заражения коронавирусом SARS-CoV-2, связано ли применение ИАПФ/БРА с худшими исходами COVID-19. В нескольких когортных исследованиях и двух метаанализах не было выявлено связи между предшествующим использованием ИАПФ/БРА и риском инфицирования COVID-19 (ОР 0,96–0,99). В исследованиях по изучению клинико-лабораторных эффектов ИАПФ/БРА при COVID-19 отмечено достоверно большее количество субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+/CD8+, более низкие концентрации биомаркеров (С-реактивного белка, ферритина, ИЛ-6, прокальцитонина), более низкая вирусная нагрузка. В клинических исходах на фоне применения ИАПФ/БРА отмечались меньшая частота тяжелых/критических форм, меньшая длительность госпитализации. В крупных когортных исследованиях с участием >1000 пациентов применение ИАПФ/БРА не сопровождалось увеличением риска смерти пациентов с COVID-19 (ОР < 1,0), а в некоторых исследованиях отмечалось снижение ОР на 37–67%. В метаанализах также подтверждено отсутствие влияния блокаторов РААС на риск смертности, а в популяции пациентов с АГ выявлено достоверное снижение риска смертности и тяжелого течения COVID-19. Большинство зарубежных и международных ассоциаций специалистов, а также Российским кардиологическим обществом рекомендовано продолжать применение блокаторов РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и не отменять их при заболевании COVID-19. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования необходимы для получения новых доказательств.

Ключевые слова: РААС, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ATII, коронавирус, COVID-19, смертность

Для цитирования: Леонова М.В. Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на инфекцию SARS-CoV-2 у взрослых: систематический обзор исследований и метаанализов. *Медицинский совет.* 2021;(4):26–33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-26-33.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The effect of renin-angiotensin-aldosterone blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a systematic review of studies and meta-analyzes

Marina V. Leonova, ORCID: 0000-0001-8228-1114, anti23@mail.ru

Association of Clinical Pharmacologists; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

The article discusses the role of immune dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathogenesis of COVID-19 infection, the participation of ACE2 for the penetration of the SARS-CoV-2 coronavirus into cells and the possible role of RAAS blockers, which have a direct effect on the pathological activity of the RAAS, in the development of and the severity of the disease. It is noted that the beneficial organoprotective effects of ACE inhibitors and ARBs may protect against SARS-CoV-2 infection, and their withdrawal may lead to clinical decompensation in patients at high risk of cardiovascular risk. Since then, a number of observational cohort studies have been carried out to address the main questions: does the use of an ACE inhibitor or ARB increase the risk of contracting the novel SARS-CoV-2 coronavirus, and whether the use of RAAS blockers is associated with worse outcomes of COVID-19 disease. The article provides an overview of the scientific evidence on the relationship between the use of RAAS blockers and COVID-19 infection. Several cohort studies and two meta-analyzes found no association between prior use of an ACE inhibitor/ARB and the risk of COVID-19 infection (RR 0.96–0.99). In studies on the study of clinical and laboratory features of the action of RAAS blockers in COVID-19, a significantly larger number of subpopulations of T-lymphocytes CD3+ and CD8+, lower concentrations of biomarkers (C-reactive protein, ferritin, IL-6, procalcitonin), as well as a lower viral load. In clinical outcomes, with the use of an ACE inhibitor/ARB, there was a lower incidence of severe/critical forms, and a shorter duration of

hospitalization. In large cohort studies with >1000 patients, the use of an ACE inhibitor/ARB was not associated with an increase in the risk of death in patients with COVID-19 (RR < 1.0), and some studies showed a 37–67% decrease in RR. Meta-analyses also confirmed the absence of the effect of RAAS blockers on the risk of mortality, and in the population of patients with hypertension, a significant reduction in the risk of mortality and severe course of COVID-19 was revealed.

Most international associations of specialists, as well as the Russian Cardiological Society, are recommended to continue the use of RAAS blockers in patients with cardiovascular diseases and not to be canceled in case of COVID-19 disease. Further randomized clinical trials are needed to generate new evidence.

Keywords: RAAS, ACE inhibitors, ATII receptor blockers, coronavirus, COVID-19, mortality

For citation: Leonova M.V. The effect of renin-angiotensin-aldosterone blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a systematic review of studies and meta-analyses. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):26–33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-26-33.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

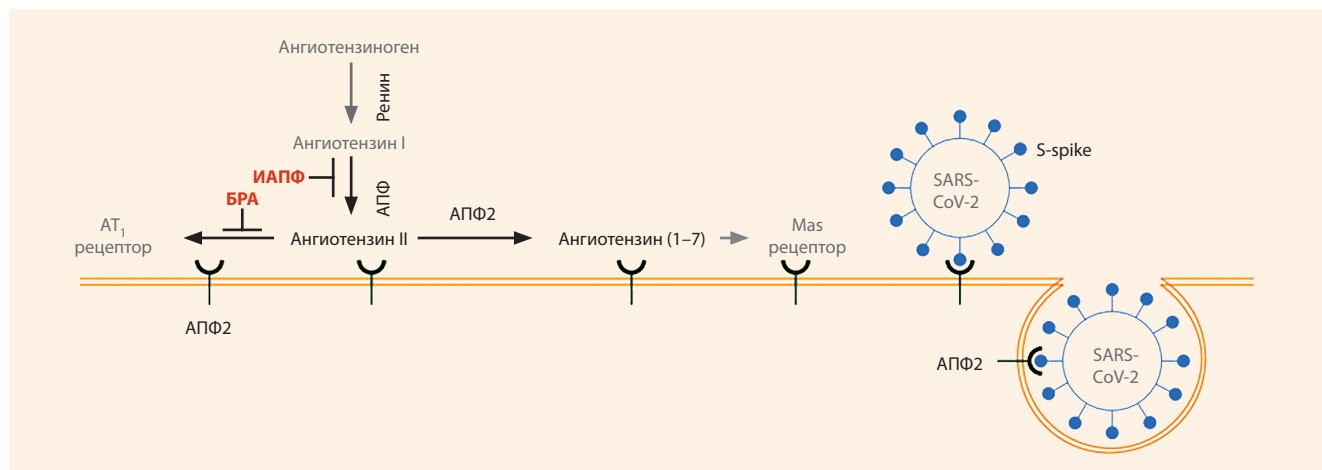
Коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), проявляющееся тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным SARS-CoV-2, определяется как наихудшая пандемия современности. Опасность заболевания COVID-19 обусловлена немалой долей пациентов (~10–15% тяжелых и ~3–5% критических) с прогрессированием в тяжелую форму заболевания, характеризующегося интерстициальной пневмонией с риском развития острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома системной воспалительной реакции и смертельным исходом.

С начала пандемии в профессиональном медицинском сообществе активно обсуждалась проблема применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в аспекте потенциального влияния на заболеваемость и неблагоприятные исходы у пациентов с COVID-19, основываясь на роли ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) как функционального рецептора для входа коронавируса в клетки [1]. АПФ2 существует в основном как мембраносвязанная монокарбоксипептидаза с экспрессией в таких тканях, как легкие, сосудистая сеть, кишечник и почки. Этот рецептор расположен на поверхности альвеолярных клеток типа II, выделяющих сурфактант и имеющих решающее значение для газообменной функции легких.

Повреждение этих клеток коронавирусом сопровождается развитием тяжелого паренхиматозного легочного нарушения, вызываемого COVID-пневмонией. Установлено, что проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени зависит от связывания его белков S-spike с клеточными рецепторами, в частности через рецепторы АПФ2 [1–3] (рис. 1). Вместе с тем коронавирус SARS-CoV-2 после проникновения в организм хозяина способен снижать уровень АПФ2 на поверхности инфицированных клеток и тем самым изменять соотношение АПФ:АПФ2, приводя к иммунной дисрегуляции РААС. В результате отмечается преобладание АПФ и других провоспалительных медиаторов, играющих центральную роль в патогенезе COVID-19, развитии «цитокинового шторма» и индукции острого повреждения паренхимы легких [4]. Функционально АПФ2 представляет альтернативу классическому ферменту АПФ; он обеспечивает преобразование ангиотензин I (АТI) в продукт деградации АТ (1–7), обладающий противоположными свойствами ангиотензина II (АТII) – протективными, противовоспалительными, антипролиферативными. Нарушение баланса АПФ:АПФ2 в пользу преобладания провоспалительного АПФ способствует повышению уровня АТII и уменьшению уровня АТ (1–7), который связывается с Mas-рецепторами и опосредует многие полезные эффекты, включая вазодилатацию и противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптозное дей-

● **Рисунок 1.** Схема взаимодействия между вирусом SARS-CoV-2 и РААС. АПФ2 как функциональный рецептор может способствовать проникновению коронавируса в клетки. Показана роль АПФ и АПФ2 в РААС, место действия ИАПФ и БРА (адаптировано по [5])

● **Figure 1.** Scheme of the interaction between the SARS-CoV-2 virus and the RAAS. ACE2 as a functional receptor can facilitate the entry of coronavirus into cells. Shows the role of ACE and ACE2 in the RAAS, the site of action of ACEI and ARB (adapted from [5])



ствие [2, 6]. Было показано, что циркулирующая форма АПФ2 блокирует проникновение коронавируса в клетки [7].

При этом АПФ2 не имеет прямого отношения к действию ингибиторов АПФ (ИАПФ) или блокаторов рецепторов АПФ (БРА) [5]. ИАПФ нацелены на ангиотензин-превращающий фермент 1 (АПФ), который ингибирует преобразование АТІ в АПІІ, тем самым снижая уровень АПІІ, доступного для связывания с рецепторами АТ₁, через которые опосредуются вазопрессорные и провоспалительные эффекты. БРА действуют непосредственно путем связывания с рецепторами АТ₁ и напрямую блокируют эффекты АПІІ.

Парадоксально, но благоприятные органопротективные эффекты ИАПФ и БРА могут защищать от инфекции SARS-CoV-2 [8]. Инфекция COVID-19 может иметь особенно тяжелое течение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и вызывать повреждение миокарда, дисфункцию эндотелия и коагулопатию. Блокаторы РААС имеют доказанную эффективность в защите миокарда, сосудов, почек, и их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким риском. Поэтому позиция по необходимости продолжения терапии ингибиторами РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые находятся в группе риска и болеют COVID-19, была поддержана многими специализированными медицинскими сообществами, включая Российское кардиологическое общество (табл. 1) [8].

За прошедшее время был проведен целый ряд наблюдательных когортных исследований, направленных на решение главных вопросов: увеличивает ли использование ИАПФ или БРА риск заражения новым коронавирусом SARS-CoV-2, связано ли применение блокаторов РААС с худшими исходами заболевания COVID-19.

В этой статье представлен обзор научных данных о связи между применением блокаторов РААС и инфекцией COVID-19.

БЛОКАТОРЫ РААС И РИСК ИНФИЦИРОВАНИЯ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2

В первых наблюдательных исследованиях из Италии и США, которые включали в общей сложности 10 501 пациента с подтвержденным тестом на инфекцию COVID-19, были показаны согласованные результаты с умеренной степенью достоверности, что применение ИАПФ или БРА не связано с более высокой вероятностью инфицирования новой коронавирусной инфекцией и относительный риск не превышает 1,0 (ОР 0,95–0,98) [9–12]. В недавно опубликованном крупномасштабном международном когортном исследовании, использовавшем реестровые базы медицинских карт более 1,3 млн пациентов с артериальной гипертензией (АГ) из Испании и США, 26,8% получали монотерапию ИАПФ/БРА и 50,5% – комбинированную терапию с ИАПФ/БРА; не было выявлено никакой связи между диагностикой COVID-19 и воздействием ИАПФ/БРА в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (для монотерапии ОР 0,98, ДИ 0,84–1,14; для комбинированной тера-

● **Таблица 1.** Рекомендации профессиональных медицинских сообществ по применению блокаторов РААС при инфекции COVID-19

● **Table 1.** Recommendations of professional medical associations on the use of RAAS blockers for COVID-19 infection

Специализированные медицинские сообщества	Решение *	Дата
Европейское общество по гипертензии	☑	12 марта 2020 г.
Европейское общество кардиологов (Совет по гипертензии)	☑	13 марта 2020 г.
Общество по гипертензии Канады	☑	13 марта 2020 г.
Кардиоваскулярное общество Канады	☑	15 марта 2020 г.
Почечная ассоциация (United Kingdom)	☑	15 марта 2020 г.
Международное общество по гипертензии	☑	16 марта 2020 г.
Американская коллегия врачей	☑	16 марта 2020 г.
Испанское общество по гипертензии	☑	16 марта 2020 г.
Американская ассоциация сердца	☑	17 марта 2020 г.
Американское общество по сердечной недостаточности	☑	17 марта 2020 г.
Американская коллегия кардиологов	☑	17 марта 2020 г.
Европейская почечная ассоциация, Европейская ассоциация диализа и трансплантологии	☑	17 марта 2020 г.
Совет по исследованиям высокого кровяного давления Австралии	☑	18 марта 2020 г.
Российское кардиологическое общество	☑	20 марта 2020 г.

Примечание: * Все профессиональные сообщества рекомендовали продолжать прием ИАПФ и БРА во время пандемии COVID-19 (адаптировано по [8] с доп.).

пии ОР 1,01, ДИ 0,90–1,15) [13]. Дополнительным обоснованием служат результаты двух метаанализов, основанных на объединении 25 и 53 клинических исследований; в них не было выявлено связи между предшествующим использованием ИАПФ/БРА и риском инфицирования COVID-19 (ОР 0,99, ДИ 0,83–1,17 и ОР 0,96, ДИ 0,84–1,14 соответственно) [14, 15].

БЛОКАТОРЫ РААС, ТЯЖЕСТЬ И ИСХОДЫ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Наиболее ранние исследования по изучению влияния приема блокаторов РААС на тяжесть течения COVID-19 и смертность были проведены в Китае; оценка проводилась ретроспективно за период с декабря 2019 по март 2020 г. у госпитализированных пациентов при выделении групп принимавших и не принимавших препараты ИАПФ/БРА.

В двух небольших исследованиях случай/контроль в Китае у госпитализированных пациентов с АГ было проведено детальное изучение клинико-лабораторных особенностей действия блокаторов РААС при COVID-19.

В первом исследовании ($n = 42$, средний возраст 64,5 года) меньшая доля пациентов с более тяжелым течением COVID-19 была отмечена в группе принимавших ИАПФ/БРА и составила 23,5% против 48% в группе не принимавших данные препараты [16]. Кроме того, у пациентов на фоне терапии ИАПФ/БРА наблюдалось достоверно большее количество субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+ ($p = 0,02$) и CD8+ ($p = 0,01$) в периферической крови и достоверно меньший уровень пиковой вирусной нагрузки ($p = 0,03$) по сравнению с группой пациентов, не принимавших данные препараты. Отмечалась тенденция к более низкому уровню ИЛ-6 в периферической крови в группе принимавших ИАПФ/БРА. В другом исследовании случай/контроль у 125 пациентов с АГ (средний возраст 66 лет) также в группе принимавших ИАПФ/БРА наблюдалась меньшая доля критически тяжелых форм (9,3% против 22,9%; $p = 0,061$) и более низкий уровень смертности (4,7% против 13,3%; $p = 0,216$), чем в группе не принимавших препараты, хотя эти различия не достигли статистической значимости [17]. При анализе лабораторных биомаркеров инфекции в группе принимавших ИАПФ/БРА отмечены достоверно более низкие концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (11,5 мг/л против 33,9 мг/л, $p = 0,049$) и прокальцитонина (0,061 нг/л против 0,121 нг/мл, $p = 0,008$), уровень ИЛ-6 также оказался меньшим, но без статистической значимости (10,1 пг/мл против 14,3 пг/мл, $p = 0,52$).

Аналогичные результаты были получены в исследовании из Турции у пациентов с АГ ($n = 249$, средний возраст 63 года), в котором проводилась оценка влияния ИАПФ/БРА на тяжесть течения COVID-19 [18]. Для оценки степени тяжести течения COVID-19 учитывали длительность госпитализации ≥ 14 дней, помещение в ОРИТ и смерть; кроме того, изучались лабораторные провоспалительные маркеры. Сравнение проводили между группами принимавших ИАПФ, БРА (раздельно) или принимавших другие антигипертензивные препараты (антагонисты кальция, β -блокаторы, тиазиды и др.). Результаты анализа показали меньшее количество исходов, связанных с тяжестью течения COVID-19, только для пациентов, принимавших ИАПФ, но не для пациентов, принимавших БРА. Так, меньшая доля пациентов с ИАПФ в сравнении с другими препаратами имела тяжелое течение (21% против 42%, $p = 0,081$), помещение в ОРИТ (6% против 21%, $p = 0,069$) и меньшую длительность госпитализации (19% против 42%, $p = 0,042$). При анализе лабораторных показателей было выявлено, что у пациентов, принимавших ИАПФ, уровень лимфоцитов был существенно выше (1205 клеток/мкл против 915 клеток/мкл, $p = 0,054$), уровень моноцитов был достоверно выше (600 клеток/мкл против 430 клеток/мкл, $p = 0,017$), а также оказались достоверно меньшие концентрации двух провоспалительных биомаркеров инфекции COVID-19 – С-реактивного белка (28 мг/л против 52 мг/л, $p = 0,009$) и ферритина (188 нг/л против 334 нг/л, $p = 0,025$).

В исследовании из США проводилось изучение влияния ИАПФ/БРА у 149 амбулаторных пациентов на риск госпитализации при инфекции COVID-19 [19]. Госпитализация в связи с заболеванием COVID-19 была

первичным исходом, вторичными исходами учитывали тяжесть течения (помещение в ОРИТ, потребность ИВЛ, смертность), дополнительно изучались лабораторные данные и биомаркеры. Группы пациентов, принимавших ИАПФ/БРА, были скорректированы по влияющим факторам с группой не принимавших данные препараты. Риск госпитализации в группе пациентов, принимавших ИАПФ/БРА, составил 1,2 (ДИ 0,5–2,7), а вторичные исходы при госпитализации существенно не различались между двумя исследуемыми группами. Вместе с тем в группе принимавших ИАПФ/БРА отмечались существенно более низкие значения провоспалительных биомаркеров – ИЛ-6 (13,2 пг/мл против 28,5 пг/мл, $p = 0,061$) и прокальцитонина (0,11 нг/мл против 0,41 нг/мл, $p = 0,02$), а также более низкое значение СОЭ (35,5 мм/ч против 81 мм/ч, $p = 0,041$).

Таким образом, терапия ИАПФ/БРА демонстрирует участие в регуляции иммунной функции на фоне инфекции COVID-19, предотвращая истощение периферических Т-лимфоцитов и моноцитов, подавляя воспалительные реакции. Неудивительно, что лечение пациентов с АГ блокаторами РААС может приводить к снижению продукции АПГ и увеличению экспрессии АПФ2, что в результате эффективно подавляет продукцию воспалительных цитокинов и других провоспалительных биомаркеров.

В серии других небольших ретроспективных исследований не было выявлено достоверной разницы в доле пациентов, принимавших или не принимавших ИАПФ/БРА среди критических больных, больных на ИВЛ, умерших больных с COVID-19, что может свидетельствовать об отсутствии неблагоприятного влияния блокаторов РААС на исходы заболевания [20–23]. Еще в одном многоцентровом исследовании из Китая при анализе факторов тяжести у 476 госпитализированных пациентов с COVID-19, несмотря на большое количество сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с критической тяжестью течения инфекции, достоверно большая доля пациентов на ИАПФ/БРА имела среднюю степень тяжести заболевания (87,9% против 6,1% при критической тяжести, $p = 0,004$) [24].

Продолжением изучения влияния ингибиторов РААС на течение и исходы COVID-19 являются результаты более крупных ретроспективных когортных исследований, охватывающих более 1 000 пациентов из общей популяции.

В большинстве крупных когортных исследований главным образом изучалась смертность пациентов с COVID-19 (табл. 2).

Результаты трех когортных исследований из Италии не выявили повышенного риска смерти пациентов с COVID-19, имевших предшествующую терапию блокаторами РААС: 1) в первом локальном исследовании ($n = 2\,653$) относительный риск смерти составил для группы ИАПФ ОР 0,97 и для группы БРА ОР 1,16 [25]; 2) во втором исследовании ($n = 4\,069$) – ОР 0,96 и ОР 0,88 соответственно [26]; 3) в третьем наиболее крупном исследовании ($n = 42\,926$) – ОР 0,97 и ОР 0,98 соответственно [27]. В еще одном когортном исследовании из Италии

Таблица 2. Влияния блокаторов РААС на смертность пациентов с COVID-19 в когортных исследованиях
Table 2. Effects of RAAS Blockers on Mortality in COVID-19 Patients in Cohort Studies

Дизайн, страна	Число пациентов	Средний возраст (лет)	Относительный риск смерти (ОР, ДИ или р)
Ретроспективное когортное (Италия) [25]	n = 2 653	63,2	ИАПФ ОР 0,97 (ДИ 0,64–1,34) БРА ОР 1,16 (ДИ 0,81–1,16)
Ретроспективное национальное когортное (Италия) [26]	n = 4 069	67	ИАПФ/БРА ОР 0,91 (ДИ 0,76–1,08) ИАПФ ОР 0,96 (ДИ 0,77–1,26) БРА ОР 0,88 (ДИ 0,65–1,20)
	n = 2 057 с АГ	74	ИАПФ/БРА ОР 0,93 (ДИ 0,77–1,12)
Ретроспективное национальное когортное (Италия) [27]	n = 42 926	69	ИАПФ ОР 0,97 (ДИ 0,89–1,06) БРА ОР 0,98 (ДИ 0,89–1,06)
Ретроспективное случай/контроль (Италия) [9]	n = 6 015	68	ИАПФ 0,91* (ДИ 0,69–1,21) БРА 0,85* (ДИ 0,63–1,10)
Ретроспективное национальное когортное (Дания) [28]	n = 4 480	54,7	ИАПФ/БРА ОРскОР 0,83 (ДИ 0,67–1,03) ИАПФ/БРА ОРскОР 1,04* (ДИ 0,89–1,23)
Ретроспективное когортное (Китай) [29]	n = 1 128	64	ИАПФ/БРА ОРскОР 0,42 (ДИ 0,19–0,92; p = 0,03)
	n = 745 с АГ	64	ИАПФ/БРА ОРскОР 0,37 (ДИ 0,15–0,89; p = 0,03)
Ретроспективное когортное (Великобритания) [30]	n = 1 200	68	ИАПФ/БРА ОРскОР 0,63 (ДИ 0,47–0,84; p < 0,01)
Международное когортное (Азия, Европа, США) [31]	n = 8 910	49	ИАПФ ОР 0,33 (ДИ 0,20–0,54) БРА ОР 1,23 (ДИ 0,87–1,74)

Примечание: ОР – относительный риск, ОРскОР – скорректированный ОР по влияющим факторам (пол, возраст, сопутствующие заболевания и пр.); ДИ – доверительный интервал;
 * – комбинированный исход – тяжелая форма/смерть.

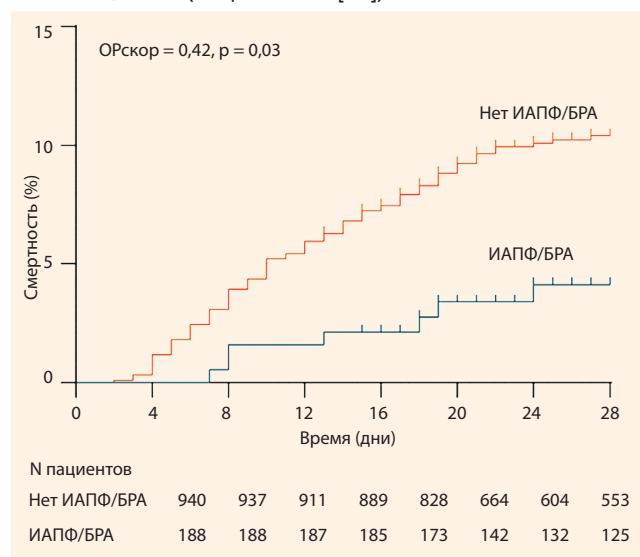
оценивали комбинированный исход в виде тяжелой формы/смерти у пациентов, принимавших блокаторы РААС, и относительный риск для группы ИАПФ составил 0,91 и для БРА 0,85 [9]. В когортном исследовании из Дании (n = 4 480) также не было выявлено повышенного риска смертности и комбинированного исхода в виде тяжелой формы/смерти у пациентов, принимавших ИАПФ/БРА (ОР 0,83 и ОР 1,04 соответственно) [28].

В двух других когортных исследованиях у пациентов, принимавших ИАПФ/БРА, было выявлено снижение риска смерти от COVID-19. Так, в когортном исследовании из Китая (n = 1 128), в котором 16% пациентов применяли ИАПФ/БРА, было получено достоверное снижение относительного риска смертности, скорректированного по основным влияющим факторам, на 58% (рис. 2), еще более убедительное в групп пациентов с АГ – на 63% [29]. А в когортном исследовании из Великобритании (n = 1 200), в котором 33% пациентов применяли ИАПФ/БРА, снижение скорректированного риска составило 37% [30]. Кроме того, в международном когортном исследовании, основанном на реестрах Азии, Европы и США (n = 8 910), при изучении факторов смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 также было выявлено снижение риска смертности на фоне применения ИАПФ на 67% (ОР 0,33, ДИ 0,20–0,54), тогда как на фоне применения БРА влияния на смертность не было (ОР 1,23, ДИ 0,87–1,74) [31].

Еще в двух крупных когортных исследованиях были оценены другие исходы у пациентов с COVID-19, принимавших блокаторы РААС. В когортном исследовании в США

Рисунок 2. Кривые Каплана – Мейера для совокупной вероятности смертности пациентов с COVID-19 в течение 28 дней наблюдения в когорте принимавших ИАПФ/БРА и не принимавших ИАПФ/БРА (адаптировано по [29])

Figure 2. Kaplan-Meier curves for the cumulative probability of mortality in patients with COVID-19 within 28 days of observation in a cohort of ACE inhibitors / ARBs and no ACE inhibitors / ARBs (adapted from [29])



среди тестированных 3 789 пациентов (средний возраст 65,7 года) не было выявлено влияния фактора применения ИАПФ/БРА на риск госпитализации (ОРскОР 1,15, ДИ 0,71–1,87) или риск помещения в ОРИТ (ОРскОР 1,66,

ДИ 0,94–2,93) [11]. В международном когортном исследовании, включавшем более 1,3 млн пациентов с АГ из Испании и США, оценивали исходы – риск госпитализации с COVID-19 и госпитализации с осложненным течением (пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом, острым повреждением почек или сепсисом) в группе ИАПФ/БРА в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (антагонисты кальция, тиазиды) [13]. Результаты анализа не выявили значимых различий между классами лекарств в отношении риска госпитализации и госпитализации с осложнениями (ОР 1,15, ДИ 0,90–1,47 и ОР 1,14, ДИ 0,99–1,31).

Таким образом, в когортных исследованиях не было установлено, что блокаторы РААС увеличивают риск каких-либо изученных исходов у пациентов с COVID-19.

К настоящему времени завершено пока единственное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование BRACE CORONA (фаза IV), целью которого было изучение исходов у пациентов, принимавших блокаторы РААС [32]. Исследование было проведено в 34 центрах Бразилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом «COVID-19» (n = 659, средний возраст 55 лет) были рандомизированы на две группы по стратегии продолжения лечения ИАПФ/БРА по сравнению с временным прекращением лечения в течение 30 дней. Первичный исход оценивал среднее количество дней жизни и выхода из больницы через 30 дней; вторичные исходы включали прогрессирование заболевания COVID-19, смертность. Предварительные результаты РКИ не выявили значимых различий по первичному исходу между группами (21,9 дня против 22,9 дня, ОР 0,95, ДИ 0,90–1,01, p = 0,09), а также по уровню смертности (2,8% против 2,7% соответственно).

Наибольшую значимость представляют результаты метаанализов исследований, которые относятся к самому

высокому уровню доказательности. В ряде метаанализов не было выявлено неблагоприятного влияния блокаторов РААС на тяжесть и смертность пациентов с COVID-19 и отмечена даже тенденция к снижению риска неблагоприятных исходов (табл. 3).

В двух метаанализах D. Patoulis et al. и A. Kurdi et al. было показано отсутствие влияния применения ИАПФ/БРА на смертность (ОР 1,06 и 0,97 соответственно) и тяжесть течения COVID-19 [14, 33]. В остальных метаанализах, напротив, было выявлено снижение риска смертности и тяжести течения COVID-19 на фоне применения ИАПФ/БРА, особенно в популяции пациентов с АГ. Так, в двух метаанализах M. Megaly et al. и CORIST Collaboration (Италия), несмотря на отсутствие значимого влияния ИАПФ/БРА на смертность пациентов с COVID-19, при выделении популяции пациентов с АГ показано достоверное снижение риска смерти на 43% (ОР 0,57, ДИ 0,32–0,98, p = 0,04) и 10% (ОР 0,90, ДИ 0,80–1,01, p = 0,08) соответственно [26, 34].

В двух метаанализах оценка исходов проводилась специально на популяции пациентов с АГ и заболеванием COVID-19 и выявлено достоверное снижение риска смертности. В метаанализе H.M. Salah et al. снижение относительного риска смерти при использовании ИАПФ/БРА составило 30% (ОР 0,70, p < 0,007); не было различий в риске смерти между применением ИАПФ и БРА (ОР 1,09) [35]. В метаанализе C.J. Pirola et al. при оценке комбинированного исхода смерть и/или тяжелое течение заболевания у пациентов с АГ был выявлен защитный эффект ИАПФ/БРА с достоверным снижением относительного риска около 23% (ОР 0,768, p = 0,0018). Причем была отмечена разница между классами препаратов ИАПФ и БРА в виде достоверного снижения риска на фоне ИАПФ (ОР 0,652, ДИ 0,478–0,891, p = 0,0072) и отсутствия достоверного эффекта на БРА (ОР 0,810, ДИ 0,629–1,044) [36].

Таблица 3. Влияния блокаторов РААС на тяжесть и смертность пациентов с COVID-19 в метаанализах

Table 3. Effects of RAAS blockers on severity and mortality of COVID-19 patients in meta-analyses

Автор	Число КИ, число пациентов	Исходы (относительный риск)	
		смертность	другие исходы
D. Patoulis [16]	25 КИ n = 71 497	ОР 1,06 (ДИ 0,77–1,47)	Тяжелая форма ОР 0,86 (ДИ 0,64–1,16) Помещение в ОРИТ ОР 1,40 (ДИ 0,8–2,43)
A. Kurdi [33]	27 КИ n = 72 372	ОР 0,97 (ДИ 0,75–1,27)	Тяжелая форма ОР 0,78 (ДИ 0,53–1,15) Помещение в ОРИТ ОР 1,09 (ДИ 0,65–1,81)
M. Megaly [34]	4 КИ n = 3 267	ОР 0,75 (ДИ 0,36–1,57)	
CORIST Collaboration [26]	19 КИ n = 29 057	ОР 1,18 (ДИ 0,96–1,46) ОР 0,90* (ДИ 0,80–1,01)	
L. Ren [15]	53 КИ n = 2 100 587	ОР 0,92 (ДИ 0,74–1,13)	Тяжелая форма ОР 0,92 (ДИ 0,77–1,11) Помещение в ОРИТ ОР 1,19 (ДИ 0,85–1,66)
H.M. Salah [35]	12 КИ n = 16 101	ОР 0,70 (ДИ 0,53–0,91)	
C.J. Pirola [36]	16 КИ n = 24 676	ОР 0,768* (ДИ 0,651–0,907)	

Примечание: * - комбинированный исход – тяжелая форма/смерть.

В одном из самых крупных метаанализов L. Ren et al. не было установлено никакой связи с тяжестью заболевания (ОР 0,92), помещением в ОРИТ (ОР 1,19) или смертностью (ОР 0,92) [15]. Однако при выделении популяции пациентов с АГ было выявлено снижение риска смертности на 23% (ОР 0,77, ДИ 0,66–0,91, $p < 0,01$) и тяжелого течения заболевания – на 19% (ОР 0,81, ДИ 0,66–0,99, $p < 0,05$).

Опубликован еще один метаанализ китайских авторов (Y. Liu et al., 31 КИ), в котором оценивали заболеваемость и смертность пациентов с COVID-пневмонией на фоне применения ИАПФ и БРА [37]. Результаты метаанализа показали, что применение ИАПФ и БРА ассоциируется со снижением риска развития COVID-пневмонии: для ИАПФ ОР 0,81 (ДИ 0,73–0,89, $p < 0,0001$), для БРА ОР 0,55 (ДИ 0,43–0,70, $p < 0,0001$) и со снижением риска смертности при COVID-пневмонии: для ИАПФ ОР 0,67 (ДИ 0,56–0,81, $p < 0,0001$), для БРА ОР 0,55 (ДИ 0,44–0,69, $p < 0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени получены достоверные данные по вопросу применения блокаторов РААС в период пандемии COVID-19. Опасения, что ИАПФ и БРА могут повышать восприимчивость к коронавирусу SARS-CoV-2 и вероятность заражения, а также ухудшать течение и прогноз заболевания COVID-19 вследствие опосредованного влияния на АПФ2, не получили подтверждения в наблюдательных когортных исследованиях и метаанализах. По результатам исследований и метаанализов, блокаторы РААС на оказывают влияние на инфицированность и заболеваемость COVID-19, не приводят к тяжело-

му течению и смертности. Кроме того, по некоторым данным высказано предположение о защитном эффекте ИАПФ и БРА для заболевших пациентов, принимающих постоянную терапию данными препаратами. Известно, что ИАПФ и БРА, благодаря подавлению патологической активности АПФ и АТII, оказывают органопротективное действие и улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и не имеют различий по эффективности. Также предполагается коррекция нарушений и дисрегуляции РААС, вызванной инфекцией COVID-19, при использовании ИАПФ и БРА и не выявлено различий между данными классами препаратов по влиянию на течение заболевания COVID-19.

Хотя доказательная база получена в ретроспективных наблюдательных исследованиях, включая локальные одноцентровые, крупные многоцентровые и общенациональные когортные исследования, для дальнейшего изучения требуются клинические исследования. Пока завершено только одно рандомизированное клиническое исследование, в котором не показано негативного влияния блокаторов РААС, но иницированы и продолжаются еще несколько рандомизированных клинических исследований.

В соответствии с действующими руководящими принципами пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны продолжать терапию блокаторами РААС в соответствии с показаниями (АГ, ИБС, сердечная недостаточность) и не следует отменять препараты при заболевании COVID-19 [38].

Поступила / Received 18.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021
Принята в печать / Accepted 22.02.2021



Список литературы / References

- Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Sanchis-Gomar F., Lavie C.J., Perez-Quilis C., Henry B.M., Lippi G. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1222–1230. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.026.
- Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intens Care Med.* 2020;46:586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
- Mackey K., King V.J., Gurley S., Kiefer M., Liederbauer E., Vela K. et al. Risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a living systematic review. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):195–203. doi: 10.7326/M20-1515.
- Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294.
- Battle D., Wysocki J., Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond).* 2020;134(5):543–545. doi: 10.1042/CS20200163.
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653–1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
- Mancia G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431–2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
- Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Ilturatte E., Johnson S.B. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
- Rentsch C.T., Kidwai-Khan F., Tate J.P., Park L.S., King J.T., Skanderson M. et al. Covid-19 testing, hospital admission, and intensive care among 2,026,227 United States veterans aged 54–75 years. *medRxiv.* 2020:2020. doi: 10.1101/2020.04.09.20059964.
- Mehta N., Kalra A., Nowacki A.S., Anjewierden S., Han Z., Bhat P. et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1020–1026. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
- Morales D.R., Conover M.M., You S.C., Pratt N., Kostka K., Duarte-Salles T. et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digital Health.* 2021;3(2):e98–e114. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30289-2.
- Patoulas D., Katsimardou A., Stavropoulos K., Imprialos K., Kalogirou M.S., Doumas M. Renin-angiotensin system inhibitors and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Evidence for significant geographical disparities. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(11):90. doi: 10.1007/s11906-020-01101-w.
- Ren L., Yu S., Xu W., Overton J.L., Chiamvimonvat N., Thai P.N. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.jcc.2020.10.015.
- Meng J., Xiao G., Zhang J., He X., Ou M., Bi J. et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757–760. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200.

17. Yang G., Tan Z., Zhou L., Yang M., Peng L., Liu J. et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. *Hypertension*. 2020;76(1):51–58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.
18. Şenkal N., Meral R., Medetalibeyoğlu A., Konyaoğlu H., Kose M., Tukek T. Association between chronic ACE inhibitor exposure and decreased odds of severe disease in patients with COVID-19. *Anatol J Cardiol*. 2020;24(1):21–29. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.57431.
19. Bae D.J., Tehrani D.M., Rabadia S.V., Frost M., Parikh R.V., Calfon-Press M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker use among outpatients diagnosed with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;132:150–157. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.007.
20. Zeng Z., Sha T., Zhang Y., Wu F., Hu H., Li H. et al. Hypertension in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20054825.
21. Li J., Wang X., Chen J., Zhang H., Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):825–830. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
22. Xu J., Huang C., Fan G., Liu Z., Shang L., Zhou F. et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in context of COVID-19 outbreak: a retrospective analysis. *Front Med*. 2020;14(5):601–612. doi: 10.1007/s11684-020-0800-y.
23. Zhou X., Zhu J., Xu T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin-angiotensin system inhibitors. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(7):656–660. doi: 10.1080/10641963.2020.1764018.
24. Feng Y., Ling Y., Bai T., Xie Y., Huang J., Li J. et al. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380–1388. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
25. Rossi P.G., Marino M., Formisano D., Venturelli F., Vicentini M., Grilli R. Characteristics and outcomes of a cohort of SARS-CoV-2 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238281. doi: 10.1371/journal.pone.0238281.
26. COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. RAAS inhibitors are not associated with mortality in COVID-19 patients: findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 19 studies. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106805. doi: 10.1016/j.vph.2020.106805.
27. Trifirò G., Massari M., Da Cas R., Menniti Ippolito F., Sultana J., Crisafulli S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of death in patients hospitalized with COVID-19: a retrospective Italian cohort study of 43,000 patients. *Drug Saf*. 2020;43:1297–1308. doi: 10.1007/s40264-020-00994-5.
28. Fosbøl E.L., Butt J.H., Østergaard L., Andersson C., Selmer C., Kragholm K. et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. 2020;324(2):168–177. doi: 10.1001/jama.2020.11301.
29. Zhang P., Zhu L., Cai J., Lei F., Qin J.J., Xie J. et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671–1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
30. Bean D.M., Kraljevic Z., Searle T., Bendayan R., Kevin O., Pickles A. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):967–974. doi: 10.1002/ehf.1924.
31. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S.R., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMc2021225.
32. Lopes R.D., Macedo A.V. S., de Barroze Silva P.G.M., Moll-Bernardes R.J., Feldman A., D'Andréa Saba Arruda G. et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020;226:49–59. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002.
33. Kurdi A., Abutheraa N., Akil L., Godman B. A systematic review and meta-analysis of the use of renin-angiotensin system drugs and COVID-19 clinical outcomes: What is the evidence so far? *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(6):e00666. doi: 10.1002/prp2.666.
34. Megaly M., Glogozia M. Renin-angiotensin system antagonists are associated with lower mortality in hypertensive patients with COVID-19. *Scott Med J*. 2020;65(4):123–126. doi: 10.1177/0036933020949219.
35. Salah H.M., Calcaterra G., Mehta J.L. Renin-angiotensin system blockade and mortality in patients with hypertension and COVID-19 infection. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(6):503–507. doi: 10.1177/1074248420947628.
36. Pirola C.J., Sookoian S. Estimation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)-inhibitor effect on COVID-19 outcome: a meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):276–281. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.052.
37. Liu Y., Huang F., Xu J., Yang P., Qin Y., Cao M. et al. Anti-hypertensive angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.20.20039586.
38. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, Ассоциация клинических фармакологов; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; Scopus ID: 7004151126; anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Corresponding Member of RANS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Association of Clinical Pharmacologists; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; Scopus ID: 7004151126; anti23@mail.ru

Фармакотерапевтические подходы к лечению стабильной стенокардии: трудные вопросы – простые решения

Ж.М. Сизова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1242-7074, sizova-klinfarma@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Методический центр аккредитации специалистов; 117418, Россия, Москва, Нахимовский проспект, д. 49

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ишемическая болезнь сердца, являются основной причиной инвалидизации; уровень ежегодной смертности таких пациентов, по данным различных регистров, составляет 2–3%. Это объясняет интерес практических врачей к вопросам фармакотерапии стабильных форм ИБС с позиций современных знаний о патогенезе заболевания и приверженности лечению. Особенности патогенеза ИБС в виде повышенной потребности миокарда в кислороде, повышения пред- и постнагрузки на сердце диктуют необходимость назначения ритмоурежающих ЛС – бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина или их комбинаций, а также нитросодержащих препаратов; с целью миокардиальной цитопroteкции – триметазидин, ранолазин. Однако использование препаратов гемодинамического действия (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) не всегда эффективно контролирует симптомы стенокардии даже при применении их в комбинации. Это диктует необходимость совершенствования медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард с учетом нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при гипоксии. В связи с этим применение триметазидина на начальных этапах ишемии – на уровне нарушения метаболизма не позволяет развиваться более поздним осложнениям: нарушениям сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом. Накоплен большой клинический опыт применения триметазидина при стабильной стенокардии у больных пожилого возраста, с дисфункцией левого желудочка и явлениями хронической сердечной недостаточности. Для улучшения приверженности лечению больных ИБС является создание ЛС с удобным режимом дозирования. Одним из таких препаратов является Депренорм ОД 70 мг – миокардиальный цитопротектор с собственной матрицей модифицированного высвобождения для однократного применения. Создание препаратов с удобным для пациента режимом дозирования позволит решить вопрос повышения приверженности пациентов к лечению и, как следствие, снижения частоты приступов стенокардии и улучшения качества жизни такой категории больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, прекардионирование, цитопroteкция, триметазидин, оригинальный препарат, дженерик, фармакотерапия

Для цитирования: Сизова Ж.М. Фармакотерапевтические подходы к лечению стабильной стенокардии: трудные вопросы – простые решения. *Медицинский совет*. 2021;(4):34–40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-34-40.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacotherapeutic approaches targeting stable angina: simple solutions to complex problems

Zhanna M. Sizova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1242-7074, sizova-klinfarma@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Methodological Centre for Accreditation of Specialists; 49, Nakhimovsky Ave., Moscow, 117418, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases, especially coronary heart disease (CHD), are the leading cause of disability; various registry data show that the annual mortality rate of such patients is 2–3%. This explains the interest of practitioners in the pharmacotherapy of stable forms of coronary artery disease using current progress in the understanding of the pathogenesis of this disease and treatment compliance. Features of the pathogenesis of CHD in the form of increased myocardial oxygen demand, increased pre- and afterload on the performance of the heart necessitate the prescription of rhythm-reducing drugs such as beta-blockers, calcium channel blockers, ivabradine or their combinations, as well as nitric-containing drugs; trimetazidine, ranolazine for the purpose of myocardial cytoprotection. However, the use of hemodynamic drugs (beta-blockers, calcium channel blockers) does not always effectively relieve the symptoms of angina pectoris, even when used in combination with other drugs. This dictates the need to improve the drug effect on the ischemic myocardium with due account for the hypoxia-induced metabolic dysfunction of cardiac myocytes. In this regard, the use of trimetazidine at the initial stages of ischemia – at the level of metabolic dysfunction does not allow for the development of delayed complications: contractile dysfunction of cardiac

myocytes and myocardium in general. A wealth of clinical experience has been gained in the use of trimetazidine to treat stable angina pectoris in elderly patients, left ventricular dysfunction and symptoms of chronic heart failure.

Drugs with a patient-friendly dosage regimen have been created to improve treatment compliance in patients with coronary artery disease. One of these drugs is once-daily modified release matrix tablets of myocardial cytoprotector Deprenorm OD, 70 mg. The creation of drugs with a patient-friendly dosage regimen will help boost patient compliance to medication and, as a result, reduce the frequency of angina attacks and improve the quality of life in this category of patients.

Keywords: coronary heart disease, angina pectoris, preconditioning, cytoprotection, trimetazidine, original drug, generic, pharmacotherapy

For citation: Sizova Zh.M. Pharmacotherapeutic approaches targeting stable angina: simple solutions to complex problems. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):34–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-34-40.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на возможности современной фармако-терапии и накопленный опыт по реваскуляризации миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения в экономически развитых странах [1].

Больные стабильной стенокардией, в т. ч. перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), составляют самую многочисленную группу среди больных ИБС. Уровень ежегодной смертности таких пациентов, по данным различных регистров, составляет 2–3% [2]. Кроме того, качество жизни больных ИБС, как правило, находится на низком уровне со значительными ограничениями в повседневной жизни из-за возникающих приступов стенокардии. Это объясняет интерес практических врачей к вопросам тактики ведения таких пациентов и выбору оптимальных подходов к антиангинальной (противоишемической) терапии.

В основу выбора антиангинальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ИБС положен принцип доказательности (Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов, 2019 г.) [2, 3].

Согласно современным клиническим рекомендациям [2], с целью уменьшения клинических проявлений стенокардии в клинической практике используют два ряда (линии) антиангинальных лекарственных средств (ЛС). К препаратам первой линии относят бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция, к препаратам второй линии (препараты резерва) – длительно действующие нитросодержащие препараты, никорандил, ивабрадин, триметазидин и ранолазин. Важно отметить, что такое деление ЛС является достаточно условным в связи отсутствием обоснованных сравнительных данных о преимуществах того или иного препарата. Влияние на продолжительность жизни больных ИБС доказано только у бета-адреноблокаторов и верапамила, к применению которых существует ряд противопоказаний [4].

Зарубежными авторами предложен более свободный алгоритм выбора ЛС и их комбинаций у больных стабильной стенокардией, в основу которого положен принцип

индивидуального подхода с учетом гемодинамических показателей, наличия сопутствующих заболеваний и переносимости ЛС. Такой алгоритм получил название «бриллиантовый подход», было достигнуто согласованное мнение экспертов о преимуществах такого подхода при выборе тактики лечения пациента со стабильным течением ИБС по сравнению с клиническими рекомендациями.

Более того, особенности патогенеза ИБС в виде повышенной потребности миокарда в кислороде в результате увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышения пред- и постнагрузки на сердце диктуют необходимость назначения ритмоурежающих ЛС – бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина или их комбинаций, а также нитросодержащих препаратов; с целью увеличения коронарного кровотока – никорандил, триметазидин, ранолазин [5, 6].

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Нами была изучена частота назначения врачами первичного звена в реальной клинической практике различных антиангинальных ЛС по данным анализа записей 1 206 амбулаторных медицинских карт больных стабильной ИБС (652 мужчины и 556 женщин в возрасте от 48 до 69 лет, средний возраст – $58,9 \pm 7,7$ лет), наблюдавшихся в городской поликлинике №2 ДЗМ.

Результаты анализа показали, что бета-адреноблокаторы назначались 77,6% амбулаторным больным ИБС; дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов – 54,5%; недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов – 8,4%; препараты изосорбида-динитрата (ИСДН) – 29,6%; изосорбида-5 мононитрата (И5МН) – 20,6%; никорандил – 2,5%; ивабрадин – 2,0%; триметазидин – 12,2% больным ИБС (табл.).

Полученные данные свидетельствуют, что традиционно для купирования и уменьшения частоты приступов стенокардии в амбулаторно-поликлинической практике используются нитраты. Однако при назначении данной группы препаратов нередко наблюдаются нежелательные лекарственные реакции, в частности появление головной боли. Кроме того, многочисленные исследования, в т. ч.

результаты диссертационного исследования (Н.В. Козлова), подтверждают частое развитие толерантности к нитро-содержащим препаратам при их длительном применении в виде снижения клинического эффекта, подтверждаемое снижением функции эндотелия в виде уменьшения прироста диаметра плечевой артерии в условиях пробы с реактивной гиперемией¹.

Одной из возможных причин развития толерантности к нитратам является активация процессов свободнорадикального окисления, приводящая к снижению активности антиоксидантных ферментов.

Использование препаратов гемодинамического действия (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) не всегда эффективно контролируют симптомы стенокардии даже при применении их в комбинации [7]. Поскольку приступы стенокардии возникают вследствие повышения потребности миокарда в кислороде, терапия, направленная на снижение ЧСС и АД, является патогенетически обоснованной.

Важно отметить, что бета-адреноблокаторы не только улучшают качество жизни больных стабильной ИБС вследствие снижения частоты приступов стенокардии, но и способны улучшить прогноз после перенесенного ИМ (в течение первого года) и присоединения явлений хронической сердечной недостаточности. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов по антиангинальной эффективности сопоставимы с бета-адреноблокаторами, действуют преимущественно на тонус артериол, улучшают кровоток и доставку кислорода к ишемизированной зоне миокарда и рекомендованы при сочетании стабильной стенокардии и АГ [3]. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов по ритмурежающему действию схожи с бета-адреноблокаторами и могут быть использованы у больных ИБС при непереносимости бета-адреноблокаторов или наличии противопоказаний к ним.

К особой категории пациентов с ИБС, в лечении которых практические врачи испытывают трудности, относятся больные с гипотонией, бронхиальной астмой и перемежающейся хромотой. В таких случаях следует использовать блокатор f-каналов ивабрадин, не оказывающий влияния на показатели центральной гемодинамики [8]. Механизм отрицательного хронотропного действия ивабрадина обусловлен ингибированием f-каналов, которые находятся в основном в пейсмекерных клетках синусового узла, что приводит к уменьшению угла наклона спонтанной диастолической деполяризации, увеличению диастолы. Очередной потенциал действия возникает позднее, и тем самым уменьшается ЧСС и, как следствие, снижается потребность миокарда в кислороде.

В последние годы большой интерес вызывают препараты модуляторов (активаторов) калиевых каналов, представителем которых является никорандил. Результаты клинических исследований зарубежных и отечественных авторов [9, 10] свидетельствуют о высокой антиангинальной

● **Таблица.** Частота назначения врачами первичного звена антиангинальных ЛС в условиях городской поликлиники
 ● **Table.** Primary health care physicians' prescribing patterns for antianginal drugs in city polyclinic environments

Группы препаратов	Количество больных, получавших ЛС, абс. (%)	Продолжительность лечения, мес., $M \pm m$
Бета-адреноблокаторы	936 (77,6)	147,9 $\pm$ 37,2
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	657 (54,5)	102,9 $\pm$ 28,8
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	101 (8,4)	134,5 $\pm$ 32,2
ИСДН ИСМН	357 (29,6) 248 (20,6)	14,8 $\pm$ 2,5 16,7 $\pm$ 3,9
Никорандил	30 (2,5)	26,8 $\pm$ 4,9
Ивабрадин	24 (2,0)	13,3 $\pm$ 2,1
Триметазидин	148 (12,2)	4,4 $\pm$ 0,7

эффективности препарата. В отличие от бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов никорандил практически не влияет на ЧСС, сердечную проводимость и сократительную способность миокарда; в отличие от антиангинальных ЛС нитратной структуры к действию никорандила не отмечено развития толерантности. Препарат целесообразно назначать больным ИБС, которые имеют противопоказания, плохо переносят или имеют симптомы стенокардии, недостаточно контролируемые бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами.

МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Доказано, что ИБС относится к многофакторным заболеваниям с многочисленными звеньями патогенеза: вазоспазм, нарушение функции эндотелия, воспаление, микроциркуляторная дисфункция и т. д. Кроме того, в условиях ишемии миокарда развивается дефицит аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Использование ЛС первой линии (бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов), а также препараты резерва (нитраты, ивабрадин, никорандил) не всегда эффективно контролируют симптомы заболевания даже при применении их в комбинации. По-видимому, это связано с тем, что возможности антиангинальной терапии ограничены наличием других адаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом, что диктует необходимость дальнейшего совершенствования медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард с учетом формирования новых представлений о нарушениях, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при гипоксии.

Известно, что ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением окисления глюкозы и повышением использования свободных жирных кислот (СЖК).

¹ Козлова Н.В. Возможности фармакологической коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией напряжения: автореф. дис. ... к-та мед. наук. М.; 2018. 26 с.

Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и использованием жирных кислот, а также повышенная концентрация жирных кислот в ишемизированной зоне являются основными факторами риска реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [11]. Изучение биохимических процессов, протекающих в ишемизированном миокарде, привело к созданию препаратов, способных воздействовать на определенные звенья патогенеза ишемии.

К препаратам, блокирующим окисление жирных кислот, относится широко используемый в повседневной клинической практике триметазидин [12]. Антиангинальное и антиишемическое действие триметазидина [9–11] заключается в том, что под его воздействием в условиях ишемии нормализуется энергетический метаболизм клеток путем оптимизации использования кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления СЖК [12]. Это позволяет сердечной мышце оптимально использовать недостаточное в условиях ишемии количество кислорода и продолжать синтез АТФ, необходимый для нормального функционирования кардиомиоцитов. Данный механизм препятствует возникновению клеточного ацидоза и накоплению недоокисленных жирных кислот, лактата и кислых эквивалентов, которые и являются в определенной степени причиной возникновения ангинозной боли [13].

Таким образом, предотвращение приступа стенокардии происходит при использовании триметазидина на начальных этапах ишемии – на уровне нарушения метаболизма, что не позволяет развиваться более поздним осложнениям: нарушениям сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом.

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АКК/ААС), а также экспертами Российского кардиологического общества (РКО) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией [4, 14–16]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2020 г., триметазидин показан к назначению на любом этапе терапии стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция или нитратов), а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к их применению [2].

Триметазидин может использоваться как в монотерапии, так и в комбинации с антиангинальными препаратами первой линии [17], в т. ч. в случаях, когда лимитировано назначение традиционных ЛС с гемодинамическим действием: при брадикардии, гипотонии, нарушениях атриовентрикулярной проводимости, а также при гемодинамически значимых стенозах клапанного аппарата сердца, бронхиальной астме, периферическом атеросклерозе и т. д. К настоящему времени накоплен большой

клинический опыт применения триметазидина при стабильной стенокардии, в т. ч. у больных пожилого возраста, дисфункцией левого желудочка и явлениями хронической сердечной недостаточности [18, 19].

Изначально использовали традиционную лекарственную форму триметазидина 20 мг для трехкратного применения в сутки, позже была создана лекарственная форма с замедленным контролируемым высвобождением действующего вещества – триметазидин МВ 35 мг (модифицированное высвобождение). Результаты отечественного исследования (Т.А. Федорова и соавт.) показали, что длительное применение (до 6 мес.) в качестве цитопротективной терапии триметазидина МВ 35 мг и в комбинации его с селективным бета-адреноблокатором биспрололом у больных стабильной ИБС с сопутствующей ХСН улучшает клиническое течение заболевания, при этом снижение ФК стенокардии на 2-й ступени удалось достигнуть у четверти больных на фоне сочетанной терапии.

Нередко перед практическим врачом стоит нелегкая задача по выбору ЛС при долгосрочной терапии стабильной ИБС. Что выбрать: оригинальный препарат или дженерик? И если дженерик (экономическая целесообразность заставляет врача воспользоваться в первую очередь именно дженериком), то какой именно, будет ли лечение дженерическим препаратом столь же эффективным и безопасным, как лечение оригинальным препаратом? Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что не все дженерические препараты являются эквивалентными копиями оригинальных ЛС [20].

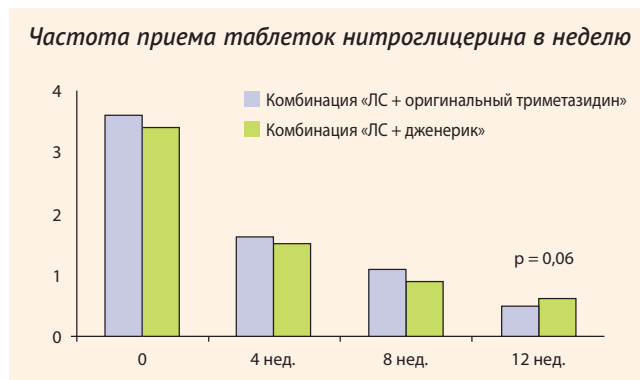
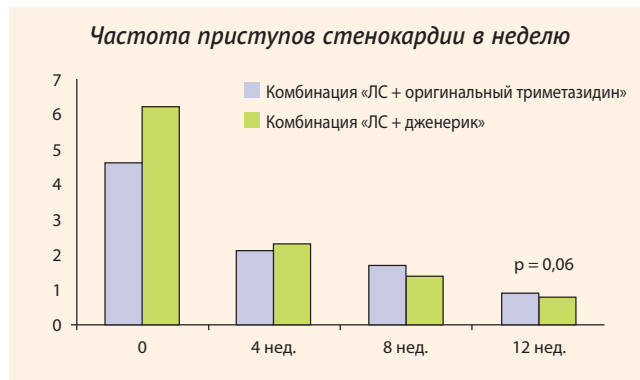
Оригинальным препаратом триметазидина, зарегистрированным в России, является препарат Предуктал® МВ (лаборатория «Сервье», Франция), на российском аптечном рынке представлен целый ряд дженерических препаратов триметазидина: Депренорм® МВ, Тримектал, Президин, Антистен® МВ и др. Одним из дженериков оригинального препарата триметазидин является препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью Депренорм® МВ (производства компании ЗАО «Канон-фарма продакшн», Россия) для применения у больных стабильной ИБС.

Российское исследование «Кардиоканон» [21] по сравнительной оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии у больных стенокардией напряжения II–III ФК, включающей оригинальные ЛС и дженерики, доказало (помимо уже имеющихся данных о биоэквивалентности ЛС) клиническую эквивалентность препарата Депренорм® МВ оригинальному триметазидину, что позволяет рассчитывать на равнозначный клинический эффект не только для профилактики приступов стенокардии (*рис.*), но и для вторичной профилактики осложнений у больных ИБС.

Кроме того, серьезной проблемой долгосрочной терапии больных стабильной ИБС является низкая приверженность пациентов лечению [22]. По данным анкетирования 776 больных, наблюдавшихся в КД №2 г. Москвы, проведенного нами в 2016 г., 51,8% больных стабильной ИБС были привержены рекомендациям и медикаментоз-

● **Рисунок.** Сравнительная оценка эффективности оригинального и дженерического препаратов триметазидина у больных стабильной стенокардией

● **Figure.** Comparative evaluation of the efficacy of trimetazidine original and generic drugs in patients with stable angina pectoris



ному лечению; 35,5% пациентов лекарственные препараты принимали нерегулярно; 12,7% – принимали ЛС только при необходимости (приступах стенокардии). Детальный анализ причин неудовлетворительной приверженности лечению пациентов показал, что к наиболее частым причинам относятся высокая стоимость ЛС (26,2%), большое количество таблеток и прием их несколько раз в сутки (21,9%), нежелательные лекарственные реакции (10,7%), забывчивость (14,9%), уровень образования (5,8%) и др. Наши данные подтверждают результаты

исследований зарубежных авторов (R. Mathews et al.) по приверженности лечению больных стабильной стенокардией: через полтора месяца треть пациентов не соблюдала режим лекарственной терапии, через два года половина пациентов прекратили прием бета-адреноблокаторов [23].

Одним из путей улучшения приверженности лечению больных стабильной стенокардией является создание ЛС с удобным режимом дозирования. Одним из таких препаратов является Депренорм ОД 70 мг, который первым в России был зарегистрирован как миокардиальный цитопротектор с собственной матрицей модифицированного высвобождения для однократного применения и отмечен премией «Социально значимый препарат».

Инновационная форма препарата Депренорм ОД 70 мг с приемом 1 раз в сутки обеспечивает своевременную антиангинальную эффективность на протяжении 24 ч. Создание препаратов с удобным для пациента режимом дозирования позволяет решить вопрос повышения приверженности лечению и, как следствие, приводит к снижению частоты приступов стенокардии и улучшению качества жизни такой категории больных. Они могут применяться в качестве долгосрочной терапии ИБС для профилактики приступов стенокардии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учетом современных знаний о биохимических процессах, протекающих в ишемизированном миокарде, в основе которых лежат метаболические нарушения, целесообразно включение миокардиального цитопротектора триметазидина в комплексную терапию стабильных форм ИБС. Препаратом выбора у такой категории больных может быть отечественный препарат Депренорм® ОД 70 мг с удобным для пациента режимом дозирования, доказавший высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность и позволяющий значительно повысить приверженность лечению.

Поступила / Received 15.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2021
Принята в печать / Accepted 03.03.2021

Список литературы

- Шляхто Е.В. (ред.). *Кардиология*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 800 с.
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Акчурин Р.С., Алекаян Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н. и др. *Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации*. М.; 2020. 114 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Оганов Р.Г. (ред.). *Диагностика и лечение стабильной стенокардии: национальные клинические рекомендации*. 3-е изд. М.; 2010. 592 с.
- Padala S.K., Lavelle M.P., Sidhu M.S., Cabral K.P., Morrone D., Boden W.E., Toth P.P. Antianginal Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Contemporary Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(6):499–510. doi: 10.1177/1074248417698224.
- Железнякова Н.А., Соколов И.М., Гафанович Е.Я. Применение ивабрадина у пациента с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(1):70–74. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1196>.
- Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*. 2016;56(6):57–62. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12888/>.
- Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Лечение стабильной стенокардии: современное состояние вопроса. *Фарматека*. 2013;(18):31–38. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10357/>.
- The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1269–1275. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
- Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Возможности современной фармакологии при ишемической болезни сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Врач*. 2016;(7):13–16. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-07-04>.

11. Pillutla P, Hwang Y.C., Augustus A., Yokoyama M., Yagyu H., Johnston T.P. et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1229–E1235. doi: 10.1152/ajpendo.00273.2004.
12. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Поletaева Л.В. Миокардиальная цитопroteкция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2011;(2):9–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/miokardialnaya-tsitoprotektsiya-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-chto-my-znaem-ob-etom-s-pozitsiy-dokazatelnoy-meditsiny/viewer>.
13. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. *Гибель клеток при ишемии/реперфузии сердца. Современные подходы к профилактике и лечению.* М.: Медиком; 2012. 12 с.
14. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354–e471. doi: 10.1161/CI.0b013e318277d6a0.
15. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Мазуров А.Л. Миокардиальный цитопroteктор триметазидин МВ – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет.* 2017;(7):75–83. doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-75-83.
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М., Румянцева Е.Г. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2002;1(4):204–207. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32310648>.
18. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120(2):59–72. doi: 10.1159/000332369.
19. Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопroteкции в лечении больных ИБС. *Медицинский совет.* 2016;(13):38–43. doi: 10.21518/2079-701X-2016-13-38-43.
20. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Васьурин И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность (джереника) и как ее доказать. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(2):241–245. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245.
21. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Матюшин Г.В., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Деев А.Д. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012;8(2):179–184. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.
22. Жеребилов В.В., Скиренко Ю.П., Николаев Н.А. Приверженность к лечению и прием миокардиальных цитопroteкторов у больных стабильной стенокардией. *Международный журнал экспериментального образования.* 2016;(4–3):507–508. Режим доступа: <http://expeducation.ru/ru/article/view?id=9864>.
23. Mathews R., Peterson E.D., Honeycutt E., Chin C.T., Effron M.B., Zettler M. et al. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction: Insights into Actionable Opportunities From the Treatment with ADP receptor iNhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(4):347–356. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001223.

References

1. Shlyakhto E.V. (ed.). *Cardiology.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 800 p. (In Russ.)
2. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Akchurin R.S., Alekyan B.G., Aronov D.M., Belenkov Yu.N. et al. *Stable coronary heart disease: clinical guidelines.* Moscow; 2020. 114 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf.
3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Oganov R.G. (ed.). *Diagnosis and Treatment of Stable Angina: National Clinical Guidelines.* Moscow; 2010. 592 p. (In Russ.)
5. Padala S.K., Lavelle M.P., Sidhu M.S., Cabral K.P., Morrone D., Boden W.E., Toth P.P. Antianginal Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Contemporary Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(6):499–510. doi: 10.1177/1074248417698224.
6. Zheleznyakova N.A., Sokolov I.M., Gafanovich E.Y. Ivabradine therapy in patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2012;(1):70–74. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1196>.
7. Sizova Zh.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V., Kuchkina T.S. Influence of the Potassium Channels Activator Nicorandil to the Quality of Life in Patients With Ischemic Heart Disease and Stable Angina Pectoris. *Kardiologiya = Cardiology.* 2016;56(6):57–62. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12888/>.
8. Glezer M.G., Astashkin E.I., Novikova M.V. Treatment of stable angina pectoris: follow-up on the issue. *Pharmateca.* 2013;(18):31–38. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10357/>.
9. The IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) – randomized trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1269–1275. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
10. Sizova Zh.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V., Kuchkina T.S. Capabilities of modern pharmacotherapy for coronary heart disease with exercise-induced stable angina. *Vrach = The Doctor.* 2016;(7):13–16. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-07-04>.
11. Pillutla P., Hwang Y.C., Augustus A., Yokoyama M., Yagyu H., Johnston T.P. et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1229–E1235. doi: 10.1152/ajpendo.00273.2004.
12. Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Myocardial cytoprotection in ischemic heart disease: what do we know about it from the point of evidence-based medicine? *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University.* 2011;(2):9–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/miokardialnaya-tsitoprotektsiya-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-chto-my-znaem-ob-etom-s-pozitsiy-dokazatelnoy-meditsiny/viewer>.
13. Astashkin E.I., Glezer M.G. *Cell death in ischemia/reperfusion of the heart. Modern approaches to prevention and treatment.* Moscow: Medikom; 2012. 12 p. (In Russ.)
14. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354–e471. doi: 10.1161/CI.0b013e318277d6a0.
15. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Давыдов Е.Л. Миокардиальный цитопroteктор триметазидин mb-препарат, увеличивает эффективность лечения хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. *Медицинский совет = Medical Council.* 2017;(7):75–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-75-83.
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Zharovva E.A., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., Levin A.M., Rumyantseva E.G. TACT-effect of trimetazidine in patients with stable effort angina in combination with existing therapy. *Serdtshe: Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey = Russian Heart Journal.* 2002;1(4):204–207. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32310648>.
18. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120(2):59–72. doi: 10.1159/000332369.
19. Sizova Z.M., Vladimirov S.K. Modern peculiarities of myocardial cytoprotection in therapy of ischemic heart disease patients. *Meditsinskiy*

- soviet = *Medical Council*. 2016;(13):38–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-13-38-43.
20. Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Vashurina I.V. What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* = *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(2):241–245. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245.
 21. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Matyushin G.V., Skibitskiy V.V., Sokolova L.A., Deev A.D. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* = *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(2):179–184. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.
 22. Zhrebilov V.V., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Treatment compliance and administration of myocardial cytoprotectors in patients with stable angina. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* = *International Journal of Experimental Education*. 2016;(4–3):507–508. (In Russ.) Available at: <http://expeducation.ru/ru/article/view?id=9864>.
 23. Mathews R., Peterson E.D., Honeycutt E., Chin C.T., Effron M.B., Zettler M. et al. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction: Insights into Actionable Opportunities From the Treatment with ADP receptor InhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):347–356. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001223.

Информация об авторе:

Сизова Жанна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; директор, Методический центр аккредитации специалистов, 117418, Россия, Москва, Нахимовский проспект, д. 49; sizova-klinfarma@mail.ru

Information about the author:

Zhanna M. Sizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Director, Methodological Centre for Accreditation of Specialists; 49, Nakhimovsky Ave., Moscow, 117418, Russia; sizova-klinfarma@mail.ru

Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты пилотного исследования

И. Н. Сычев^{1,2}, Л.В. Федина¹, А.С. Осипов¹, И.И. Темирбулатов¹, О.Ю. Татарой¹, Ж.А. Созаева¹, К.А. Акмалова¹, Н.П. Денисенко¹, Ш.П. Абдуллаев¹, А.А. Качанова¹, Е.А. Гришина¹, К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Сычев^{1✉}, dmitry.alex.sychev@gmail.com

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

²Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

Резюме

Введение. Апиксабан – прямой пероральный антикоагулянт, назначаемый для лечения и профилактики венозных тромбозов, а также профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Прямые оральные антикоагулянты, такие как апиксабан, быстро заменяют терапию варфарином из-за улучшенного профиля эффективности и безопасности, показанного в клинических испытаниях. Однако антикоагулянты могут вызывать серьезные и неблагоприятные лекарственные реакции. **Цель работы.** Изучение влияния носительства полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на изменение протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени у пациентов, принимающих апиксабан.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование было включено 36 пациентов. Все пациенты получали апиксабан в дозах в соответствии с инструкцией по применению препарата. У 26 пациентов была диагностирована фибрилляция предсердий, а у 23 пациентов – вторичные тромботические осложнения. Каждому пациенту был произведен забор венозной крови на 4–5-й день с момента назначения апиксабана с целью проведения фармакогенетического тестирования, а также для измерения показателей АЧТВ и ПТВ. Для отбора генов-кандидатов в исследование использовали базу данных PharmGKB. Генотипирование проводилось с помощью методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0

Результаты исследования. В нашем исследовании мы оценили влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs1045738) C > T, ABCB1 (rs4148642) C > T на показатели АЧТВ и ПТВ. Статистически значимых ассоциаций обнаружено не было.

Заключение. Значения ПТВ и АЧТВ у пациентов, принимающих апиксабан, в группах с различными полиморфизмами генов ABCB1 (rs1045738) C > T, ABCB1 (rs4148642) C > T статистически значимо не различались. Необходимы дальнейшие исследования влияния фармакогенетики на профиль безопасности и эффективность апиксабана.

Ключевые слова: апиксабан, прямые оральные антикоагулянты, фармакогенетика, персонализированная медицина, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

Для цитирования: Сычев И.Н., Федина Л.В., Осипов А.С., Темирбулатов И.И., Татарой О.Ю., Созаева Ж.А., Акмалова К.А., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А., Гришина Е.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты пилотного исследования. *Медицинский совет.* 2021;(4):41–46. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-41-46.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G, ABCB1 (rs4148738) C>T and ABCB1 (rs1045642) C>T genes on apixaban anticoagulation: pilot study results

Igor N. Sychev^{1,2}, Ludmila V. Fedina¹, Alexandr S. Osipov¹, Ilias I. Temirbulatov¹, Oksana Yu. Tataroy¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Kristina A. Akmalova¹, Natalia P. Denisenko¹, Sherzod P. Abdullaev¹, Anastasia A. Kachanova¹, Elena A. Grishina¹, Karin B. Mirzaev¹, Dmitry A. Sychev^{1✉}, dmitry.alex.sychev@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² City Clinical Hospital named after S. S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia

Abstract

Introduction. Apixaban is a direct oral anticoagulant prescribed for treatment and prevention of venous thromboembolism (VTE) and for prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Direct oral anticoagulants (DOACs) such as apixaban are rapidly replacing warfarin therapy due to improved efficacy and safety profile shown in clinical trials. However, anticoagulants can cause serious and adverse drug reactions (ADRs).

Aim. Study of the effect of carriage of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G, ABCB1 (rs4148738) C>T and ABCB1 (rs1045642) C>T genes on the change in prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) in patients using apixaban.

Materials and methods. A total of 36 patients were enrolled onto this prospective observational study. All patients received apixaban at doses in accordance with instructions on how to administer the drug. Atrial fibrillation was diagnosed in 26 patients, and secondary thrombotic complications in 23 patients. To perform pharmacogenetic tests and measure aPTT and PT parameters, venous blood samples from each patient were drawn on Days 4–5 after prescription of apixaban. The PharmGKB database was used to select candidate genes for the study. Genotyping was performed using the real-time polymerase chain reaction technique. Statistical analysis: data were analyzed by using IBM SPSS Statistics program, Version 23.0.

Results. In our study, we assessed the effect of polymorphisms in ABCB1 (rs1045738) C>T, ABCB1 (rs4148642) C>T genes on the aPTT and PT parameters. No statistically significant associations were found.

Conclusion. The differences between PT and APTT values in patients using apixaban in the groups with different polymorphisms in ABCB1 (rs1045738) C>T, ABCB1 (rs4148642) C>T gene were not statistically significant. Further studies are necessary to assess the effect of pharmacogenetics on the safety and efficacy profile of apixaban.

Keywords: apixaban, direct oral anticoagulants, pharmacogenetics, personalized medicine, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

For citation: Sychev I.N., Fedina L.V., Osipov A.S., Temirbulatov I.I., Tatarov O.Yu., Sozaeva Zh.A., Akmalova K.A., Denisenko N.P., Abdullaev Sh.P., Kachanova A.A., Grishina E.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Effect of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G, ABCB1 (rs4148738) C>T and ABCB1 (rs1045642) C>T genes on apixaban anticoagulation: pilot study results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):41–46. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-41-46.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Апиксабан – прямой пероральный антикоагулянт, назначаемый для лечения и профилактики венозных тромбозов (ВТЭ), а также профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [1, 2]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), такие как апиксабан, быстро заменяют терапию варфарином после почти 50-летнего использования в качестве основного антикоагулянта из-за улучшенного профиля эффективности и безопасности, показанного в клинических испытаниях [3]. Данные международного регистра GARFIELD-AF, включающего клинические центры из 35 стран мира, демонстрируют, что повышение доступности ПОАК за последние годы привело к существенному увеличению доли пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, с 57,5% в 2010–2011 гг. до 71% в 2014–2015 гг. [4, 5]. Лучше всего подчеркнуть важность правильного лечения фибрилляции предсердий (ФП) – это отметить, что, согласно данным Европейского общества кардиологов, примерно 3% взрослых в возрасте 20 лет и старше страдают этим заболеванием [6]. Антикоагулянты могут вызывать серьезные и неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР) в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов, что подтверждается в исследованиях [7–10]. Апиксабан является прямым ингибитором активированного фактора Ха (константа ингибирования – K_i 0,08 нмоль/л), который является активным компонентом комплекса протромбиназы, ката-

лизирующим превращение протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa) [11]. Апиксабан в основном метаболизируется CYP3A4/5, с незначительным вкладом изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [2, 12]. Кроме того, все ПОАК, в т.ч. и апиксабан, являются субстратами Р-гликопротеина (Р-гр), который является мембранным белком, транспортирующим многие лекарственные средства (ЛС) [2]. Поскольку апиксабан является субстратом для Р-гр и CYP3A4, прием апиксабана вместе с ингибиторами Р-гр или CYP3A4 может увеличить его концентрацию в плазме и вероятность кровотечения, в то время как прием с индукторами Р-гр или CYP3A4 может уменьшить его эффективность и концентрацию в плазме [13, 14]. Знание фармакокинетических процессов ПОАК позволяет выделить гены-кандидаты для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском НЛР на фоне терапии, и прежде всего кровотечений [15]. В обзоре Т. Sweezy, S.A. Mousa подчеркивалось, что апиксабан метаболизируется CYP3A4, CYP-зависимым путем и путем экскреции почками и что гены, связанные с CYP3A4, могут быть хорошими кандидатами для изучения фармакогенетики апиксабана [16]. J. Raymond et al. в своем систематическом обзоре обобщили данные фармакогенетических исследований, связанных с апиксабаном [17], С. Dimatteo et al. продемонстрировали связь между полиморфным вариантом rs4148738 ABCB1 и повышением максимальной концентрации апиксабана ($p < 0,05$) [18]. Однако исследование A.V. Kruykov et al., проведенное на выборке

из 17 российских пациентов, получавших апиксабан в дозе 10 мг в день, не показало значительного влияния ABCB1 rs1045642 и rs4148738 или CYP3A5 rs776746 на фармакокинетику апиксабана [19].

Как и в других областях современной медицины, фармакогенетические исследования антикоагулянтов необходимы, т.к. конечная цель применения трансляционной медицины в данном случае – адаптация антикоагулянтной терапии в соответствии с генетическими особенностями пациента. Поэтому целью нашего исследования являлось изучение влияния носительства полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на изменение протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) у пациентов, принимающих апиксабан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (Протокол № 4 от 15.08. 2019 г.).

Дизайн исследования: проспективное обсервационное. В исследовании принимали участие пациенты, госпитализированные в ГКБ им. С.С. Юдина. Данная часть исследования проводилась с 19.08.2019 по 18.09.2020 г.

Критерии включения:

- Подтвержденный диагноз неклапанной фибрилляции предсердий (отсутствие искусственных клапанов сердца).
- Подтвержденный диагноз тромбоза глубоких вен.
- Подтвержденный диагноз тромбоэмболии легочной артерии.

- Прием апиксабана в рекомендованных дозах.

Критерии невключения:

- Повышенная чувствительность к апиксабану или вспомогательным компонентам препарата.
- Подтвержденный диагноз клапанной фибрилляции предсердий (наличие искусственных клапанов сердца или митрального стеноза).
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или процедура диализа.
- Тяжелая печеночная недостаточность, класс В, С по Чайлд – Пью.
- Геморрагический синдром, активное внутреннее кровотечение, внутричерепное кровоизлияние.
- Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность или период грудного вскармливания.

В исследование было включено 36 пациентов, среди которых 18 (50%) мужчин и 18 (50%) женщин в возрасте от 32 до 91 года (средний возраст 72 ± 13 лет). Все пациенты получали апиксабан в дозах 2,5 мг 2 р/д, 5 мг 2 р/д, 10 мг 2 р/д в соответствии с инструкцией по применению препарата. 26 пациентам была диагностирована фибрилляция предсердий, а у 23 пациентов – вторичные тромботические осложнения. Каждому пациенту был

произведен забор венозной крови на 4–5-й день с момента назначения апиксабана с целью проведения фармакогенетического тестирования, а также для измерения показателей АЧТВ и ПТВ.

На базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови с помощью набора реагентов «S-Сорб» (ООО «Синтол», Россия).

Затем методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc.; USA) с использованием коммерческих наборов реактивов («Синтол», Россия; «Thermo Fisher Scientific», США) производилось генотипирование полиморфизмов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T.

CYP3A4*22 (rs35599367) C > T был исключен из анализа, т.к. среди пациентов было обнаружено всего 2 носителя мутантных аллелей (СТ). В рамках пилотного исследования дополнительно были прогенотипированы 26 пациентов по полиморфизму CYP3A5*3 (rs776746) A > G. Все пациенты, прогенотипированные по CYP3A5*3, были носителями полиморфных аллелей, поэтому они также были исключены из анализа.

Оценка фармакодинамики апиксабана производилась посредством определения ПТВ и АЧТВ. Забор венозной крови осуществлялся с использованием вакуумных пробирок VACUTEST® (КИМА, Италия) с К₃ЭДТА. Показатели ПТВ и АЧТВ определялись с помощью автоматического анализатора-коагулометра Destiny Max (Tcoag, Ирландия).

Учитывая небольшой размер выборки, для определения ассоциаций использовались непараметрические критерии (Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса). Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические данные участников представлены в *табл. 1*.

- **Таблица 1.** Клинико-демографические данные участников
- **Table 1.** Clinical and demographic data of participants

Параметр	M ± SD
Возраст, лет	71,5 ± 12,8
Вес, кг	78,8 ± 8,9
Гемоглобин, г/л	126,9 ± 20,5
Креатинин, мкмоль/л	126,4 ± 43,7
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ² (Кокрофт – Голт)	55,0 ± 27,5
АЧТВ, сек	30,5 ± 7,9
ПТВ, сек	17,9 ± 7,3

Распределение генотипов полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T соответствовало закону Харди – Вайнберга при значении $p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,985$, $\chi^2 = 0,29$; $p = 0,863$, $\chi^2 = 0,09$; $p = 0,958$, $\chi^2 = 3,30$; $p = 0,192$). Данные расчеты проводились с применением онлайн-калькулятора¹.

Пациенты с полиморфизмом гена ABCB1 (rs1045738) C > T были разделены на три группы: CC n = 8 (22,2%), CT n = 17 (47,2%) и TT n = 11 (30,6%). При анализе Краскела – Уоллиса не было обнаружено ассоциаций между носительством данных полиморфизмов и значениями АЧТВ и ПТВ (табл. 2).

● Таблица 2. Медиана (Q1–Q3)

● Table 2. Median (Q1–Q3)

Лабораторные показатели	ABCB1 (rs1045738) C > T			P value
	CC (n = 8)	CT (n = 17)	TT (n = 11)	
АЧТВ	31 (27–34)	29 (26–35)	27 (25–29)	0,334
ПТВ	16 (15–20)	15 (13–22)	16 (14–19)	0,793

Пациенты с полиморфизмом гена ABCB1 (rs4148642) C > T были распределены в три группы: CC n = 4 (11,1%), CT n = 23 (63,9%) и TT n = 9 (25%). В данном случае при анализе не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизмов и значениями АЧТВ и ПТВ (табл. 3).

● Таблица 3. Медиана (Q1–Q3)

● Table 3. Median (Q1–Q3)

Лабораторные показатели	ABCB1 (rs4148642) C > T			P value
	CC (n = 4)	CT (n = 23)	TT (n = 9)	
АЧТВ	29 (28–30)	28 (25–31)	31 (26–36)	0,593
ПТВ	16 (14–17)	15 (13–21)	17 (15–21)	0,526

ОБСУЖДЕНИЕ

Персонализация терапии ПОАК, в т.ч. апиксабана, является ведущей задачей для обеспечения эффективности и безопасности применения этих препаратов. Важную роль в вариабельности фармакокинетики играют полиморфизмы генов ферментов биотрансформации (CYP3A4/5), а также белков-переносчиков (P-gp) [17]. На данный момент исследований в этом поле не так много. В исследовании C. Dimatteo et al. была показана

ассоциация между полиморфизмом гена ABCB1 (rs4148738) и повышением пиковой концентрации апиксабана [18]. В исследовании S. Ueshima et al. было показано, что генотипы ABCG2 421A/A и CYP3A5*3, а также функция почек влияли на фармакокинетику данного препарата [20]. В клиническом случае, описанном A. Huppertz, у женщины было зафиксировано значимое повышение как пиковых, так и минимальных концентраций апиксабана в плазме крови. У пациентки было обнаружено 4 полиморфизма, которые могут быть ответственны за изменение фармакокинетики препарата: гомозиготные формы по мутантному аллелю ABCB1 rs2032582, rs1045642, а также CYP3A5 rs776746, в т.ч. гетерозигота по ABCG2 rs2231142 [21]. В исследовании 2020 г. на выборке 358 человек с фибрилляцией предсердий авторы продемонстрировали ассоциацию между ABCG2 421 C > A и повышенными пиковыми и минимальными концентрациями апиксабана в плазме крови [22]. Однако в исследовании A.V. Kryukov et al. не было найдено статистически значимых ассоциаций между фармакокинетикой препарата и полиморфизмами генов ABCB1 rs1045642, rs4148738, а также CYP3A5 rs776746 [19].

Учитывая, что в России отсутствует регистрация исследования активности Ха-фактора, единственной возможностью для оценки безопасности и эффективности применения ПОАК в условиях стационара являются АЧТВ и ПТВ. Дабигатран может в большей степени удлинять АЧТВ, ривароксабан – протромбиновое время [23]. В терапевтических дозах апиксабан вызывает небольшое удлинение АЧТВ и ПТВ, но имеет высокую степень вариабельности [23]. Однако существует умеренная корреляция между концентрацией ПОАК и наблюдаемым изменением гемостаза. В нашем исследовании мы оценили влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs1045738) C > T, ABCB1 (rs4148642) C > T на показатели АЧТВ и ПТВ. Статистически значимых ассоциаций обнаружено не было. Однако ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки, а также отсутствие измерения равновесной концентрации апиксабана в плазме крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения ПТВ и АЧТВ у пациентов, принимающих апиксабан, в группах с различными полиморфизмами генов ABCB1 (rs1045738) C > T, ABCB1 (rs4148642) C > T статистически значимо не различались. Необходимы дальнейшие исследования влияния фармакогенетики на профиль безопасности и эффективность апиксабана.



Поступила / Received 08.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2021

Принята в печать / Accepted 26.02.2021

¹ P Value from Chi-Square Score Calculator. Available at: <https://www.socscistatistics.com/pvalues/chi2distribution.aspx>; Calculator of Hardy-Weinberg equilibrium. Available at: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

Список литературы / References

- Seeger J., Wöhrle J. Apixaban: An Update of the Evidence for Its Place in the Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Core Evid.* 2020;15:1–6. doi: 10.2147/CE.S172935.
- Byon W., Garonzik S., Boyd R.A., Frost C.E. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.

3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. V., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
4. Loo S.Y., Dell'Aniello S., Huiart L., Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2096–2106. doi: 10.1111/bcp.13299.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):e1–88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
7. Budnitz D.S., Pollock D.A., Weidenbach K.N., Mendelsohn A.B., Schroeder T.J., Annett J.L. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006;296(15):1858–1866. doi: 10.1001/jama.296.15.1858.
8. Tepper P.G., Mardekian J., Masseria C., Phatak H., Kamble S., Abdulsattar Y. et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS One.* 2018;13(11):e0205989. doi: 10.1371/journal.pone.0205989.
9. Adeboyeje G., Sylwestrzak G., Barron J.J., White J., Rosenberg A., Abarca J. et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(9):968–978. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
10. Garcia D.A., Fisher D.A., Mulder H., Wruck L., De Caterina R., Halvorsen S. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J.* 2020;221:1–8. doi: 10.1016/j.ahj.2019.10.013.
11. Brighton T. Experimental and clinical pharmacology: New oral anticoagulant drugs – mechanisms of action. *Aust Prescr.* 2010;33:38–41. doi: 10.18773/austprescr.2010.017.
12. Kubisz P., Stanciakova L., Dobrotova M., Samos M., Mogan M., Stasko J. Apixaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):609–621. doi: 10.2174/1389200218666170424151551.
13. Ašić A., Marjanović D., Mirat J., Primorac D. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: A review of identified gene variants & future perspectives. *Per Med.* 2018;15(3):209–221. doi: 10.2217/pme-2017-0092.
14. Hanigan S., Das J., Pogue K., Barnes G.D., Dorsch M.P. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(4):636–643. doi: 10.1007/s11239-020-02037–3.
15. Сычев Д.А., Сычев И.Н., Мирзаев К. Б., Рыткин Э.И., Иващенко Д.В., Буре И.В. Клинико-фармакологические технологии персонализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на прямые оральные антикоагулянты. *Вестник российской академии медицинских наук.* 2019;74(5):299–306. doi: 10.15690/vramn1214.
16. Sychev D.A., Sychev I.N., Mirzaev K.B., Rytkin E.I., Ivashchenko D.V., Bure I.V. et al. Clinical pharmacology technologies for personalization of cardiovascular diseases drug treatment: Focus on direct oral anticoagulants. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(5):299–306. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1214.
17. Sweezy T., Mousa S.A. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective. Vol. 11. *Per Med.* 2014;11(2): 223–235. doi: 10.2217/pme.13.106.
18. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflot T., Varin R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021;11(1):37. doi: 10.3390/jpm11010037.
19. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Tiscia G.L., Santacroce R. et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;145:24–26. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005.
20. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Ryabova A.V. et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:43–49. doi: 10.2147/PGPM.S157111.
21. Ueshima S., Hira D., Kimura Y., Fujii R., Tomitsuka C., Yamane T. et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1301–1312. doi: 10.1111/bcp.13561.
22. Huppertz A., Grond-Ginsbach C., Dumschat C., Foerster K.I., Burhenne J., Weiss J. et al. Unexpected excessive apixaban exposure: Case report of a patient with polymorphisms of multiple apixaban elimination pathways. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):53. doi: 10.1186/s40360-019-0331-9.
23. Gulilat M., Keller D., Linton B., Pananos A.D., Lizotte D., Dresser G.K. et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(2):294–303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2.
24. Conway S.E., Hwang A.Y., Ponte C.D., Gums J.G. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. Vol. 37. *Pharmacotherapy.* 2017;37(2):236–248. doi: 10.1002/phar.1884.

Информация об авторах:

Сычев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением клинической фармакологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; ORCID: 0000-0002-2970-3442; sychevigor@mail.ru

Федина Людмила Владимировна, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-6417-9535; fedina201368@gmail.com

Осипов Александр Сергеевич, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0001-6267-4447; ossipov44rus@gmail.com

Темирбулатов Ильяс Ильдарович, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-1242-0833; Home808@mail.ru

Татарой Оксана Юрьевна, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-7611-4480; ksu.tataroy@gmail.com

Созаева Жаннет Алимовна, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0001-5166-7903; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Акмалова Кристина Анатольевна, научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3505-8520; kriistinkaa@mail.ru

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заведующая отделом персонализированной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3278-5941; natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.б.н., заведующий отделом молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0001-9001-1499; abdullaevsp@gmail.com

Качанова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3194-4410; aakachanova@yandex.ru

Гришина Елена Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-5621-8266; gelana2010@yandex.ru

Мирзаев Карин Бадавинович, к.м.н., заведующий лабораторией, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-9307-4994; karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-4496-3680; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Information about the authors:

Igor N. Sychev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Clinical Pharmacology, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; ORCID: 0000-0002-2970-3442; sychevigor@mail.ru

Ludmila V. Fedina, Resident Physician, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-6417-9535; fedina201368@gmail.com

Alexandr S. Ossipov, Resident Physician, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0001-6267-4447; ossipov44rus@gmail.com

Ilias I. Temirbulatov, Resident Physician, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-1242-0833; Home808@mail.ru

Oksana Yu. Tataroy, Resident Physician, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-7611-4480; ksu.tataroy@gmail.com

Zhannet A. Sozaeva, Junior Research Associate, Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0001-5166-7903; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Kristina A. Akmalova, Research Associate, Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-3505-8520; kriistinkaa@mail.ru

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-3278-5941; natalypilipenko3990@gmail.com

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Bio.), Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0001-9001-1499; abdullaevsp@gmail.com

Anastasia A. Kachanova, Junior Research Associate, Department of Molecular Medicine, Research and Development Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-3194-4410; aakachanova@yandex.ru

Elena A. Grishina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Junior Research Associate, Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-5621-8266; gelana2010@yandex.ru

Karin B. Mirzaev, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Senior Research Associate of Research Laboratory for Genomic Predictors of Adverse Drug Reactions, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-9307-4994; karin05doc@yandex.ru

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-4496-3680; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений

А.П. Переверзев¹, ORCID: 0000-0001-7168-3636, acchirurg@mail.ru

Р.Р. Романовский², ORCID: 0000-0001-5553-856X, rostislavxd45@gmail.com

Н.А. Шаталова³, ORCID: 0000-0001-6823-6077, natalia.sh2018@gmail.com

О.Д. Остроумова^{1,4}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации; 143035, Россия, Московская обл., Одинцовский г.о., Звенигород, пос. горбольницы № 45, вл. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Согласно теории инфламэйджинга, старение организма и развитие возраст-ассоциированных заболеваний являются следствием хронического прогрессирующего генерализованного вялотекущего воспалительного процесса, который развивается и персистирует на протяжении всей жизни под действием негативных факторов инфекционной и неинфекционной природы. Инфламэйджинг имеет ряд особенностей, которые отличают его от острого воспаления, а именно: хронический, неразрешимый характер воспаления, слабая степень выраженности воспалительного процесса, стертая клиническая картина (на ранних стадиях клинических проявлений может вообще не быть). Ключевым патогенетическим звеном инфламэйджинга являются возраст-ассоциированные изменения врожденной иммунной системы (*англ.* innate immune system), которые в английской литературе получили обозначение immunosenescence – «оксидативный стресс». Основным источником активных форм кислорода и свободных радикалов в клетке являются митохондрии. С возрастом снижается концентрация внутриклеточного глутатиона – одного из главных факторов антиоксидантной защиты клетки, и возникает патологическое состояние, при котором скорость продукции свободных радикалов и активных форм кислорода значительно превышает антиоксидантные возможности, что в конечном итоге приводит к формированию оксидативного стресса и нарушению структуры и функции клеток. Оксидативный стресс, инфламэйджинг и нейровоспаление тесно связаны с развитием когнитивных нарушений – патологических состояний, которые часто наблюдаются в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Дальнейшее изучение патогенеза инфламэйджинга и роли оксидативного стресса в нем потенциально позволит разработать способы замедления изменений органов и систем, наблюдаемых в процессе старения, и предложить подходы к лечению возраст-ассоциированных когнитивных нарушений.

Ключевые слова: старение, воспаление, инфламэйджинг, оксидативный стресс, когнитивные нарушения

Для цитирования: Переверзев А.П., Романовский Р.Р., Шаталова Н.А. Остроумова, О.Д. Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений. *Медицинский совет.* 2021;(4):48–58. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-48-58.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inflammaging: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and cognitive decline

Anton P. Pereverzev¹, ORCID: 0000-0001-7168-3636, acchirurg@mail.ru

Rostislav R. Romanovskii², ORCID: 0000-0001-5553-856X, rostislavxd45@gmail.com

Natalia A. Shatalova³, ORCID: 0000-0001-6823-6077, natalia.sh2018@gmail.com

Olga D. Ostroumova^{1,4}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Enthusiasts, Moscow, 111123, Russia

³ Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation; 1, Settlement of the City Hospital No. 45, Odintsovo City District, Zvenigorod, Moscow Region, 143035, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

According to the theory of inflammaging, aging of the body and the development of age-related diseases are a consequence of a chronic progressive generalized inflammatory process that develops and persists throughout life under the influence of negative factors of an infectious and non-infectious nature. Inflammaging has a number of features that distinguish it from acute inflammation: a chronic nature of inflammation, a low level of inflammation, blurry clinical state (in the early stages of clinical manifestations there may not be any at all). The key pathogenetic role in inflammation plays age-associated changes in the innate immune system, which are referred to in the English literature as "immunosenescence" and oxidative stress. The main source of reactive oxygen species and free radicals in the cells are mitochondria. With age, the concentration of intracellular glutathione, one of the main factors of the antioxidant protection of the cell, decreases and a pathological condition arises in which the rate of production of free radicals and reactive oxygen species significantly exceeds the antioxidant capabilities, which leads to the formation of oxidative stress and disruption of the structure and function of cells. Oxidative stress, inflammation and neuroinflammation are closely related to cognitive impairment, pathological state that is often observed in a group of elderly and senile patients. Further study of the pathogenesis of Inflammaging and the role of oxidative stress in it will potentially lead to development of methods to slow down aging and treat age-related cognitive impairments.

Keywords: aging, inflammation, inflammaging, oxidative stress, cognitive impairment

For citation: Pereverzev A.P., Romanovskii R.R., Shatalova N.A., Ostroumova O.D. Inflammaging: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and cognitive decline. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):48–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-48-58

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Старение – это сложный процесс изменения организма с течением времени, при котором происходят морфологическая перестройка и нарушение функций всех органов и систем разной степени выраженности, особенно нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем, а также возрастает риск развития злокачественных новообразований, ряда возраст-ассоциированных заболеваний и летального исхода [1–5].

Существует несколько теорий старения: генно-регуляторная, нейроэндокринная, иммунная, теломерная и др., но наиболее комплексной и перспективной в настоящее время считают теорию инфламэйджинга. Инфламэйджинг (*англ.* inflammation – «воспаление» и aging – «старение») – термин, предложенный С. Franceschi et al. [6–8]. Это процесс прогрессирующего хронического вялотекущего системного воспаления, которое не имеет определенного очага инфекции. Инфламэйджинг имеет ряд особенностей, которые отличают его от острого воспаления, а именно: хронический, неразрешимый характер воспаления, слабая степень выраженности воспалительного процесса, стертая клиническая картина (на ранних стадиях клинических проявлений может вообще не быть) [9, 10]. Ключевым патогенетическим звеном инфламэйджинга являются возраст-ассоциированные изменения врожденной иммунной системы (*англ.* innate immune system), которые в английской литературе получили обозначение immunosenescence [11].

В данной обзорной статье приводится описание различных возраст-ассоциированных патологических процессов, характерных для инфламэйджинга, обуславливающих возрастные изменения нервной системы и сопровождающихся снижением когнитивных функций.

СЕКРЕТОРНЫЙ ФЕНОТИП, СВЯЗАННЫЙ СО СТАРЕНИЕМ

По данным ряда авторов, у лиц пожилого и старческого возраста обнаружены увеличение концентрации в сыворотке крови и активная секреция стареющими клетками провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и различные интерлейкины (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-18 и др.)), а также факторов роста, хемоаттрактантов, молекул адгезии и некоторых других белков [12–19]. Данный процесс получил название «секреторный фенотип», ассоциированный со старением (*англ.* secretory-associated senescence phenotype, SASP, СФАС) [20, 21]. Длительная секреция белков СФАС потенциально может вызывать и/или усугублять возраст-ассоциированные патологические изменения как дегенеративного, так и гиперпластического характера [22].

Данный феномен, по всей видимости, объясняется попыткой стареющих клеток активизировать процессы фагоцитоза и регенерации тканей [22], однако из-за возрастных изменений (ослабления) иммунной системы, характерных для лиц пожилого и старческого возраста (инволюции тимуса, снижение эффективности элиминации инфицированных клеток, хемотаксиса, активности клеток-фагоцитов, уменьшения количества наивных Т- и В-клеток, увеличения количества Т-клеток, имевших контакт с антигенами), ответ клеток и отдельных органелл на действие сигнальных молекул не может быть реализован в полной мере [4, 9]. Именно активная секреция провоспалительных цитокинов иммунными клетками на фоне общего снижения их пула, нарушение способности клеток к фагоцитозу в наибольшей степени определяют провоспалительный фенотип при инфламэйджинге, также значимую роль играет снижение эффективности элими-

нации острых и хронических очагов инфекции – дополнительного фактора возникновения, поддержания и прогрессирования воспаления [23–26].

Более того, с возрастом у человека истощается запас стволовых клеток, что также снижает репаративную активность организма пожилых людей [27, 28].

Однако старение лишь частично обусловлено иммунологическими и инфекционными факторами. Имеются и другие показатели, способствующие активации воспалительного процесса, а именно: хронический стресс, накопление клетками балластных молекул, характер питания и т.д. [29, 30].

Таким образом, старение организма и развитие возраст-ассоциированных заболеваний рассматривают как следствие хронического прогрессирующего генерализованного вялотекущего воспалительного процесса, который развивается и персистирует на протяжении всей жизни под действием негативных факторов инфекционной и неинфекционной природы.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНФЛАМЭЙДЖИНГА: ЦИТОКИНОВАЯ ГИПОТЕЗА, СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ГИПОТЕЗА, КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ

Воспалительная реакция и повреждение тканей сопровождаются формированием активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов (супероксид-аниона, гидроксильного радикала и др.) [31, 32]. Гиперпродукция АФК и/или нарушение антиоксидантной защиты приводят к развитию оксидативного стресса, повреждению клеток и тканей и их гибели [31, 33].

В ответ на это происходит выделение белков теплового шока, продуктов пуринового обмена и ряда других молекул, запускающих формирование макромолекулярных комплексов – инфламасом, которые превращают предшественников интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-18 и др.) в их активные формы, что, в свою очередь, повышая хемотаксис моноцитов и других клеток нативного иммунитета к месту воспаления, усиливая его и, как следствие, еще больше обостряя оксидативный стресс [34–37].

Выделяют два основных биохимических механизма, связывающих клеточное старение (особенно иммунокомпетентных клеток) с окислительным стрессом:

- нарушение клеточных функции под действием АФК и оксидативного стресса;
- апоптоз клеток с последующим накоплением окисленных молекулярных агрегатов.

Кроме того, в стареющих клетках снижается количество каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, которые являются ферментами, ответственными за клиренс свободных радикалов в цитозоле [33], что обуславливает усиление повреждений, вызванных окислительным стрессом [33, 38, 39].

С возрастом снижается концентрация внутриклеточного глутатиона – одного из главных факторов антиоксидантной защиты клетки, и возникает патологическое состояние, при котором скорость продукции АФК значи-

тельно превышает антиоксидантные возможности, что в конечном итоге приводит к формированию окислительного стресса и нарушению структуры и функции клеток [40, 41].

В результате происходит формирование своеобразного порочного круга: воспаление – повреждение клеток и тканей – воспаление [34–37].

Кроме того, усиление оксидативного стресса может приводить к укорочению теломер и тем самым усугублению процессов клеточного старения [42].

Необратимые молекулярные и клеточные повреждения, вначале клинически никак не проявляющиеся, с течением времени накапливаются и приводят к формированию возраст-ассоциированных заболеваний, таких как нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания, остеоартрит, сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования, когнитивные нарушения и др. [18, 19, 29].

Корреляционные взаимосвязи между возраст-ассоциированными нарушениями памяти и снижением эффективности антиоксидантной системы были обнаружены в ряде исследований [43–46]. Так, например, в исследовании L.L. Torres et al. [46] приняли участие 33 пациента с умеренными когнитивными расстройствами (УКР), 29 пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) легкой степени тяжести и 26 когнитивно-сохранных пожилых людей (группа контроля). Авторы определяли плазменные концентрации маркеров перекисного окисления липидов, малонового диальдегида, определяли ферментативную антиоксидантную активность каталазы, глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГТ) в эритроцитах, а также рассчитывали соотношение активности ГР/ГП. Когнитивный статус определялся по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). Авторы обнаружили, что у пациентов с БА по сравнению с пациентами с УКР и пожилыми людьми с сохранными когнитивными функциями наблюдается повышение уровней малонового диальдегида ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). У пациентов с УКР также обнаружены более высокие уровни малонового диальдегида по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Активность каталазы и ГП была сходной в группах УКР и здоровых людей, но повышенной у пациентов с БА ($p < 0,01$), а активность ГР у пациентов с УКР и БА была ниже в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Соотношение ГР/ГП было наиболее высоким у здоровых пожилых людей, средним – у лиц с УКР и наиболее низким у пациентов с БА. Различий в активности ГТ между группами не было выявлено. При этом у пациентов с БА была обнаружена обратная корреляционная связь между количеством баллов по КШОПС с уровнями малонового диальдегида ($r = -0,31$, $p = 0,028$) и прямая корреляционная связь с соотношением ГР/ГП ($r = 0,68$, $p < 0,001$). Также у этих пациентов обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь уровня малонового диальдегида и соотношения ГР/ГП ($r = -0,31$, $p = 0,029$). На основании полученных данных учеными был сделан вывод о наличии у пациентов с когнитивными нарушениями высокой активности процессов

перекисного окисления липидов и снижения антиоксидантной защиты [46].

СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ

Факторами риска развития нейродегенеративных заболеваний и когнитивных нарушений, в т.ч. сосудистой деменции (СД), БА и др., являются эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, повышение жесткости артерий, которые представляют собой проявления старения сосудистой системы [24, 47, 48]. Старение сердечно-сосудистой системы (ССС) проявляется также:

- постепенным повышением артериального давления (АД) вследствие процессов ремоделирования в сердце (диффузные склеротические изменения, гипертрофия/атрофия кардиомиоцитов, увеличение/уменьшение полостей сердца) и сосудах (активация матричных металлопротеиназ, увеличение содержания соединительной ткани, гиперплазия гладкомышечных клеток, утолщение интимы), атеросклерозом, повышением жесткости аорты и центральных артерий, эндотелиальной дисфункцией (снижение синтеза, биодоступности оксида азота и увеличение его деградации, нарушение регуляции продукции, секреции и деградации эндотелина-1, ангиотензина II и эйкозаноидов – производных циклооксигеназы), вазоконстрикцией и увеличением общего сосудистого сопротивления;
- гиперкоагуляцией и склонностью к тромбозам.

Рассмотрим роль системного воспаления и оксидативного стресса в старении ССС на примере артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и повышения жесткости сосудов.

Формирование и прогрессирование атеросклеротических бляшек происходит в тех областях сосудистого эндотелия, где имеется воспалительный процесс [4, 49, 50]. Важно отметить, что АГ может запускать процессы повреждения эндотелия несколькими способами. Так, кровь, будучи жидкостью, является почти несжимаемой субстанцией, и повышение ее давления в просвете сосудов, например из-за активации симпато-адреналовой или ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) будет способствовать механическому повреждению эндотелия [49, 51]. Также активация РААС за счет увеличения синтеза ангиотензина II и активации AT₁-рецепторов будет способствовать повышенному образованию АФК и активных форм азота, нарушению антиоксидантной защиты, запуску и усилению процессов оксидативного стресса, перекисного окисления липидов, воспаления, повреждения тканей и гибели клеток [31, 32]. В ответ на это происходит выделение молекулярных паттернов, связанных с повреждениями, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, которые способствуют хемотаксису моноцитов и других клеток к месту воспаления [34–37]. Моноциты проникают в субэндотелиальное пространство и дифференцируются в макрофаги, которые прикрепляются с помощью молекул адгезии, а затем начинают секретировать цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18 и др.) [51].

Следующее звено патогенеза воспалительной реакции в эндотелии – инфильтрация интимы сосудов липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и их перекисное окисление под воздействием АФК, которые генерируются в основном митохондриями в процессе переноса электронов в дыхательной цепи и деятельности ферментов, но также могут образовываться пероксисомами, эндоплазматическим ретикулулом, плазматической мембраной, цитозолем, лизосомами, микросомами, ядерной оболочкой [52–54]. Накопление продуктов перекисного окисления липидов в тканях нарушает молекулярную структуру мембран и приводит к деструкции клеток и их преждевременному старению [55]. Поглощение макрофагами продуктов перекисного окисления липидов приводит к образованию пенистых клеток и дальнейшему прогрессированию процессов атерогенеза [56]. Гладкомышечные клетки сосудов также претерпевают трансформацию и мигрируют в слой интимы, после чего пролиферируют и продуцируют внеклеточный матрикс [4].

Таким образом, с одной стороны, сосудистое старение является важным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, поскольку оно ускоряет структурные и композиционные изменения сосуда, а с другой – атеросклероз является одним из проявлений процессов сосудистого старения [57].

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И СТАРЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Ключевыми звеньями патогенеза, связывающими сосудистое старение со старением нервной системы (НС), нейродегенеративными и возраст-ассоциированными заболеваниями, являются повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нарушение структуры и функций нейроваскулярной единицы.

Процесс старения – инфламэйджинг, сопровождающийся гиперактивацией РААС, – приводит к нарушению функции и апоптозу всех элементов ГЭБ и нейроваскулярной единицы, но в наибольшей степени – эндотелиальных клеток, что проявляется снижением высвобождения и биодоступности оксида азота, повреждением митохондриальной ДНК, укорочением теломер, которые снижают их способность к репликации, что обуславливает развитие дисфункции эндотелия в клетках нейроваскулярной единицы и сопровождается повышением проницаемости ГЭБ для провоспалительных цитокинов и воспалительных клеток (например, лейкоцитов) [58–68].

Изменения метаболизма и секреторного фенотипа клеток эндотелия сосудов головного мозга и увеличение проницаемости ГЭБ для провоспалительных медиаторов играют решающую роль не только в патогенезе сосудистого воспаления и старения, но и нейродегенеративных заболеваний [69–71].

Таким образом, именно наличие воспалительной реакции инфламэйджинг является связующим звеном между сердечно-сосудистыми факторами риска (атеросклероз, АГ, артериальная жесткость) и нейродегенеративными заболеваниями и когнитивными нарушениями [72, 73].

ИНФЛАМЭЙДЖИНГ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Инфламэйджинг и хронический воспалительный процесс в сосудистой стенке, сопровождающиеся повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, ассоциированы с повышенным риском развития когнитивных нарушений и увеличением темпов прогрессирования возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний [74–79]. При этом повышение уровня маркеров воспаления в плазме крови, таких как СРБ и альфа1-антихимо-трипсин, выявляют задолго до манифестации симптомов сосудистой деменции (СД) [80–82]. Так, например, было показано, что уровень СРБ увеличивается за 25 лет до появления первых симптомов СД [81]. В проспективном популяционном наблюдательном исследовании старения мозга, проведенном в итальянском муниципалитете Конселиче провинции Равенна (Conselice study) с 4-летним периодом наблюдения, было обнаружено, что высокие уровни ИЛ-6 и СРБ ассоциированы с почти трехкратным увеличением риска развития СД [82].

J.N. Trollor et al. [83] провели анализ медицинских данных 1037 австралийцев в возрасте 70–90 лет и обнаружили, что у лиц с УКР концентрация ФНО-α и сывороточного амилоида А была выше по сравнению с когнитивно-сохранными пациентами [83]. В другой работе [84], в которую вошли 300 пациентов с БА легкого и тяжелого течения, было показано, что ухудшение когнитивных функций согласно шкале ADAS-COG (в среднем на 3 балла) имело место только у пациентов с повышенным уровнем ФНО-α на визите включения в исследование, тогда как у больных с исходно нормальным уровнем ФНО-α ухудшения когнитивных функций не наблюдалось [84].

K. Yaffe et al. [85] обнаружили, что у 3 031 участника Health, Aging and Body Composition Study (лица обоего пола в возрасте 70–79 лет, средний возраст 74 года) с максимальными уровнями СРБ или ИЛ-6 (верхний тертиль) количество баллов по модифицированной шкале КШОПС (3MS) было статистически меньше ($p < 0,001$) (почти на два балла) по сравнению с лицами, у которых значения этих маркеров воспаления находились в нижнем тертиле. Кроме того, в конце периода наблюдения (>2 лет) у лиц, имевших значения СРБ и ИЛ-6 в верхнем тертиле, снижение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (на > 5 баллов по 3MS) выявлялось значимо чаще, чем у обследованных лиц, у кого исходно уровни СРБ или ИЛ-6 находились в нижнем квартиле: 26% vs 20%; отношение шансов (ОШ) 1,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,69 для ИЛ-6 и 24% vs 19%; ОШ 1,41; 95% ДИ 1,10–1,79 для СРБ; $p = 0,01$ для ИЛ-6 и $p = 0,04$ для СРБ [85].

Следовательно, можно предположить, что подавление процессов вялотекущего воспаления может способствовать замедлению темпов снижения когнитивных функций [86].

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Воспалительный процесс в эндотелии сосудов и повышение проницаемости ГЭБ способствуют развитию воспалительного процесса в нейронах головного мозга (нейровоспаление), которое, в свою очередь, обуславливает нарушение синаптических связей, нейрональную дисфункцию и потерю нейронов, запуская порочный круг, который в конечном итоге приводит к нейродегенеративным заболеваниям и когнитивным нарушениям [71, 87–89].

Важную роль в нейровоспалении играют клетки микроглии и астроциты, которые, являясь активными иммунокомпетентными клетками, регулируют степень выраженности воспалительной реакции. Данный процесс реализуется путем синтеза различных цитокинов (в т.ч. ИЛ-1β), изменения экспрессии ряда рецепторов на поверхности клеток, относящихся к группе рецепторов опознавания паттерна (или образраспознающих рецепторов), цитокиновых рецепторов и некоторых других [90–92]. Вследствие нейровоспаления клетки микроглии претерпевают морфологическую трансформацию, мигрируют в очаг воспаления и пролиферируют [93,94]. Клетки, претерпевшие процесс пролиферации, осуществляют фагоцитоз дебриса (остаток клетки, окруженный плазматической мембраной) и/или секретируют цитокины для поддержания гомеостаза и функционирования и выживаемости нейронов, однако в ряде исследований была также показана и возможная нейротоксическая роль данных клеток [93, 94]. Так, несмотря на необходимость активации микроглии для выживания нейронов при травме или в иных стрессовых условиях, включая воспаление, чрезмерно длительная активация микроглии, наблюдаемая, например, у лиц пожилого и старческого возраста в силу инфламэйджинга, может приводить к нарушению функций нейронов головного мозга [24, 94–96].

В ряде исследований была показана взаимосвязь между нейровоспалением и когнитивными нарушениями [24, 97–100]. Так, в экспериментальном исследовании J. Sun et al. [101] обнаружено, что при обработке гиппокампа ИЛ-17A-нейтрализующими антителами у лабораторных животных наблюдались значительное уменьшение индуцированного липополисахаридами воспаления микроглии и улучшение памяти [101]. В работе A. Tian et al. [102] выявлено, что после проведения частичной гепатэктомии у лабораторных мышей в гиппокампе увеличивалось количество ИЛ-17A, что сопровождалось снижением когнитивных функций. Введение витамина D способствовало улучшению когнитивных функций за счет ингибирования Th17-клеток (Т-хелперы 17) и увеличения количества регуляторных Т-клеток (Treg) [102].

Еще в одной работе, выполненной H. Tan et al. [103], было выявлено, что переливание старых эритроцитов крысам Sprague-Dawley приводило к увеличению уровня ИЛ-6 в гиппокампе и кальций-связывающего белка Iba-1 (англ. ionized calcium-binding adapter molecule 1) в гиппокампе, что сопровождалось снижением памяти и способности к обучению [103].

G. Hajiluan et al. [104] на модели крыс-самцов Wistar с ожирением, индуцированным высококалорийной диетой, показали, что прием витамина D улучшает когнитивные функции за счет снижения количества ядерного фактора каппа В (NFκB) (ключевого фактора нейровоспаления) и увеличения концентрации нейротрофического фактора мозга (*англ.* brain-derived neurotrophic factor) в гиппокампе, а также модуляции проницаемости ГЭБ в гиппокампе крыс [104].

К сожалению, в настоящий момент вопрос взаимосвязи процессов старения и нейровоспаления остается недостаточно изученным. Большинство авторов склоняются к тому, что требуется дальнейшее изучение влияния активации микроглии на степень нейровоспаления [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о наличии патогенетической связи между процессами старения и развитием патологии сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем. В основе данных изменений лежит процесс хронического, асептического, системного воспаления (инфламэйджинг), сопровождающийся гиперпродукцией активных форм кислорода и азота на фоне снижения эффективности антиоксидантной защиты (оксидативный стресс).

Поступила / Received: 24.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised: 12.03.2021

Принята в печать / Accepted: 15.03.2021

Список литературы

1. Кишкун А.А. *Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 976 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970407868.html>.
2. Ткачева О.Н., Фролова Е.В., Яхно Н.Н. *Гериатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446225.html>.
3. Ярыгин В.Н., Мелентьева А.С. (ред.) *Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. Т. I. Основы геронтологии. Общая гериатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 720 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html>.
4. De Almeida A.J. P.O., de Almeida Rezende M.S., Dantas S.H., de Lima Silva S., de Oliveira J.C. P. L., de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F. et al. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1954398. doi: 10.1155/2020/1954398.
5. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
6. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A. et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
7. Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Eguileor M., Monti D., Capri M. Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front Immunol*. 2017;8:982. doi: 10.3389/fimmu.2017.00982.
8. De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflamm-aging and life-long antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 2005;579(10):2035–2039. doi: 10.1016/j.febslet.2005.02.055.
9. Salvioli S., Capri M., Valensin S., Tieri P., Monti D., Ottaviani E., Franceschi C. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des*. 2006;12(24):3161–3171. doi: 10.2174/138161206777947470.
10. Xia S., Zhang X., Zheng S., Khanabadi R., Kalonis B., Wu J. et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res*. 2016;2016:8426874. doi: 10.1155/2016/8426874.
11. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):609–624. doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2042.
12. McAfoose J., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):355–366. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
13. Zanni F., Vescovini R., Biasini C., Fagnoni F., Zanlari L., Telera A. et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2003;38(9):981–987. doi: 10.1016/s0531-5565(03)00160-8.
14. Salvioli S., Monti D., Lanzarini C., Conte M., Pirazzini C., Bacalini M.G. et al. Immune system, cell senescence, aging and longevity-inflamm-aging reappraised. *Curr Pharm Des*. 2013;19(9):1675–2679. doi: 10.2174/138161213805219531.
15. Kumar S., Millis A.J., Baglioni C. Expression of interleukin 1-inducible genes and production of interleukin 1 by aging human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(10):4683–4687. doi: 10.1073/pnas.89.10.4683.
16. Wang S., Moerman E.J., Jones R.A., Thweatt R., Goldstein S. Characterization of IGFBP-3, PAI-1 and SPARC mRNA expression in senescent fibroblasts. *Mech Ageing Dev*. 1996;92(2-3):121–132. doi: 10.1016/s0047-6374(96)01814-3.
17. Coppé J.P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Muñoz D.P., Goldstein J. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008;6(12):e301. doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.
18. Blagosklonny M.V. Revisiting the antagonistic pleiotropy theory of aging: TOR-driven program and quasi-program. *Cell Cycle*. 2010;9(16):3151–3156. doi: 10.4161/cc.9.16.13120.
19. Blagosklonny M.V., Hall M.N. Growth and aging: a common molecular mechanism. *Aging*. 2009;1(4):357–362. doi: 10.18632/aging.100040.
20. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med*. 2010;16(5):238–246. doi: 10.1016/j.molmed.2010.03.003.
21. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann Rev Pathol*. 2010;5:99–118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
22. Chinta S.J., Woods G., Rane A., Demaria M., Campisi J., Andersen J.K. Cellular senescence and the aging brain. *Exp Gerontol*. 2015;68:3–7. doi: 10.1016/j.exger.2014.09.018.
23. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009;22(11):1041–1050. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.
24. Tangestani Fard M., Stough C. A Review and Hypothesized Model of the Mechanisms That Underpin the Relationship Between Inflammation and Cognition in the Elderly. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:56. doi: 10.3389/fnagi.2019.00056.
25. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H., Panda A., Lord J.M. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(4):507–513. doi: 10.1016/j.coi.2010.05.003.
26. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation? *Immun Ageing*. 2012;9(1):15. doi: 10.1186/1742-4933-9-15.
27. Rauscher F.M., Goldschmidt-Clermont P.J., Davis B.H., Wang T., Gregg D., Ramaswami P. et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation*. 2003;108(4):457–463. doi: 10.1161/01.CI.0000082924.75945.48.
28. Goligorsky M.S. Endothelial progenitor cells: from senescence to rejuvenation. *Semin Nephrol*. 2014;34(4):365–373. doi: 10.1016/j.semin-nephrol.2014.06.003.
29. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013;2(1):8. doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
30. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576–590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
31. Higashi Y., Maruhashi T., Noma K., Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(4):165–169. doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.
32. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55–74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
33. Cannizzo E.S., Clement C.C., Sahu R., Follo C., Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics*. 2011;74(11):2313–2323. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.005.

34. Balistreri C.R., Candore G., Accardi G., Colonna-Romano G., Lio D. NF- κ B pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies. *Immun Ageing*. 2013;10(1):24. doi: 10.1186/1742-4933-10-24.
35. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
36. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313–326. doi: 10.1089/ji.2008.0027.
37. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018;18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
38. Fujimoto H., Kobayashi H., Ohno M. Age-induced reduction in mitochondrial manganese superoxide dismutase activity and tolerance of macrophages against apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein. *Circ J*. 2010;74(2):353–360. doi: 10.1253/circj.cj-09-0491.
39. Egesten A., Schmidt A., Herwald H. Trends in Innate Immunity. *Contrib Microbiol*. 2008;15:188–205. doi: 10.1159/000136358.
40. Chen T.S., Richie J.P.Jr., Lang C.A. The effect of aging on glutathione and cysteine levels in different regions of the mouse brain. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190(4):399–402. doi: 10.3181/00379727-190-42879.
41. Sasaki T., Senda M., Kim S., Kojima S., Kubodera A. Age-related changes of glutathione content, glucose transport and metabolism, and mitochondrial electron transfer function in mouse brain. *Nucl Med Biol*. 2001;28(1):25–31. doi: 10.1016/s0969-8051(00)00180-3.
42. Ma S.L., Lau E.S., Suen E.W., Lam L.C., Leung P.C., Woo J., Tang N.L. Telomere length and cognitive function in southern Chinese community-dwelling male elders. *Age Ageing*. 2013;42(4):450–455. doi: 10.1093/ageing/agt036.
43. Gella A., Durany N. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adh Migr*. 2009;3(1):88–93. doi: 10.4161/cam.3.1.7402.
44. Perrig WJ., Perrig P., Stähelin H.B. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(6):718–724. doi: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01476.x.
45. Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *BioFactors*. 2000;13(1-4):205–209. doi: 10.1002/biof.5520130132.
46. Torres L.L., Quaglio N.B., de Souza G.T., Garcia R.T., Dati L.M., Moreira W.L. et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):59–68. doi: 10.3233/JAD-2011-110284.
47. Román G.C. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5s2):296–304. doi: 10.1046/j.1532-5415.5155.x.
48. Amar K., Wilcock G. Fortnightly Review: Vascular dementia. *BMJ*. 1996;312:227–231. doi: 10.1136/bmj.312.7025.227.
49. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430.
50. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1976;38(6):786–800. doi: 10.1016/0002-9149(76)90357-x.
51. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014;5:491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.
52. Roy J., Galano J.M., Durand T., Le Guennec J.Y., Lee J.C. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses. *FASEB J*. 2017;31(9):3729–3745. doi: 10.1096/fj.201700170R.
53. Yegorov Y.E., Poznyak A.V., Nikiforov N.G., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The Link between Chronic Stress and Accelerated Aging. *Biomedicines*. 2020;8(7):198. doi: 10.3390/biomedicines8070198.
54. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840–844. doi: 10.1161/01.res.87.10.840.
55. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К., Сокоян С.М., Бондарь Т.И. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза (обзор). *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(3):18–24. Режим доступа: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/r/article-ru/PBMC-1989-35-3-18>.
56. Childs B.G., Baker D.J., Wijshake T., Conover C.A., Campisi J., van Deursen J.M. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 2016;354(6311):472–477. doi: 10.1126/science.aaf6659.
57. Liberale L., Montecucco F., Tardif J.C., Libby P., Camici G.G. Inflamm-ageing: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2974–2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.
58. Kliche K., Jeggle P., Pavenstädt H., Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Arch – Eur J Physiol*. 2011;462(2):209–217. doi: 10.1007/s00424-011-0929-2.
59. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrin Metab*. 2014;25(2):72–79. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.002.
60. Csiszar A., Labinskyy N., Zhao X., Hu F., Serpillon S., Huang Z. et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell*. 2007;6(6):783–797. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00339.x.
61. Kao C.L., Chen L.K., Chang Y.L., Yung M.C., Hsu C.C., Chen Y.C. et al. Resveratrol protects human endothelium from H₂O₂-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(9):970–979. doi: 10.5551/jat.4333.
62. Dorheim M.A., Tracey W.R., Pollock J.S., Grammas P. Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205(1):659–665. doi: 10.1006/bbrc.1994.2716.
63. Grammas P., Ovasse R. Inflammatory factors are elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(6):837–842. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00276-7.
64. Grammas P., Ovasse R. Cerebrovascular transforming growth factor-beta contributes to inflammation in the Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol*. 2002;160(5):1583–1587. doi: 10.1016/s0002-9440(10)61105-4.
65. Thirumangalakudi L., Samany P.G., Owoso A., Wiskar B., Grammas P. Angiogenic proteins are expressed by brain blood vessels in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;10(1):111–118. doi: 10.3233/jad-2006-10114.
66. Frohman E.M., Frohman T.C., Gupta S., de Fougères A., van den Noort S. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1991;106(1):105–111. doi: 10.1016/0022-510x(91)90202-i.
67. Pereira H.A., Kumar P., Grammas P. Expression of CAP37, a novel inflammatory mediator, in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1996;17(5):753–759. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8892348>.
68. Lyman M., Lloyd D.G., Ji X., Vizcaychipi M.P., Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res*. 2014;79:1–12. doi: 10.1016/j.neures.2013.10.004.
69. Younger D.S. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(3):317–336. doi: 10.1097/00019052-200406000-00014.
70. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):347–360. doi: 10.1038/nrn1387.
71. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723–738. doi: 10.1038/nrn3114.
72. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
73. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):860–868. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.12.015.
74. Dik M.G., Jonker C., Hack C.E., Smit J.H., Comijs H.C., Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2005;64(8):1371–1377. doi: 10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68.
75. De Rooij S.E., van Munster B.C., Korevaar J.C., Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. 2007;62(5):521–525. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.11.013.
76. Schram M.T., Euser S.M., de Craen A.J., Witteman J.C., Frölich M., Hofman A. et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):708–716. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x.
77. Marioni R.E., Stewart M.C., Murray G.D., Deary I.J., Fowkes F.G., Lowe G.D. et al. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia. *Psychosom Med*. 2009;71(8):901–906. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181b1e538.
78. Kim H., Shin A., Lee K.J. Differences in C-reactive protein level in patients with Alzheimers disease and mild cognitive impairment. *J Psychiatry*. 2015;18(1):194. doi: 10.4172/psychiatry.1000194.
79. Simen A.A., Bordner K.A., Martin M.P., Moy L.A., Barry L.C. Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011;2(3):175–195. doi: 10.1177/2040622311399145.
80. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Meijer J., Kiliaan A., Ruitenberg A., van Swieten J.C. et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol*. 2004;61(5):668–672. doi: 10.1001/archneur.61.5.668.
81. Schmidt R., Schmidt H., Curb J.D., Masaki K., White L.R., Launer L.J. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol*. 2002;52(2):168–174. doi: 10.1002/ana.10265.

82. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Chiappelli M., Montesi F., Tumini E. et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging*. 2007;28(12):1810–1820. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.012.
83. Trollor J.N., Smith E., Baune B.T., Kochan N.A., Campbell L., Samaras K. et al. Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sydney Memory and Aging Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(6):569–578. doi: 10.1159/000322092.
84. Holmes C., Cunningham C., Zotova E., Woolford J., Dean C., Kerr S. et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(10):768–774. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95.
85. Yaffe K., Lindquist K., Penninx B.W., Simonsick E.M., Pahor M., Kritchevsky S. et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*. 2003;61(1):76–80. doi: 10.1212/01.wnl.0000073620.42047.d7.
86. Li Q., Zeng J., Su M., He Y., Zhu B. Acetylshikonin from Zicao attenuates cognitive impairment and hippocampus senescence in d-galactose-induced aging mouse model via upregulating the expression of SIRT1. *Brain Res Bull*. 2018;137:311–318. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.007.
87. Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci*. 2005;28(4):202–208. doi: 10.1016/j.tins.2005.02.001.
88. Zlokovic B.V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008;57(2):178–201. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
89. Zuccoli G., Pipitone N., Haldipur A., Brown R.D. Jr., Hunder G., Salvarani C. Imaging findings in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl. 64):104–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586204/>
90. Seth P., Koul N. Astrocyte, the star avatar: redefined. *J Biosci*. 2008;33(3):405–421. doi: 10.1007/s12038-008-0060-5.
91. Ransohoff R.M., Perry V.H. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:119–145. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132528.
92. Ransohoff R.M., Cardona A.E. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature*. 2010;468(7321):253–262. doi: 10.1038/nature09615.
93. Norden D.M., Godbout J.P. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(1):19–34. doi: 10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x.
94. Jurgens H.A., Johnson R.W. Dysregulated neuronal-microglial cross-talk during aging, stress and inflammation. *Exp Neurol*. 2012;233(1):40–48. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.11.014.
95. Lynch M.A. Age-related neuroinflammatory changes negatively impact on neuronal function. *Front Aging Neurosci*. 2010;1:6. doi: 10.3389/neuro.24.006.2009.
96. Wong W.T. Microglial aging in the healthy CNS: phenotypes, drivers, and rejuvenation. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:22. doi: 10.3389/fncel.2013.00022.
97. Hovens I.B., Schoemaker R.G., van der Zee E.A., Absalom A.R., Heineman E., van Leeuwen B.L. Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun*. 2014;38:202–210. doi: 10.1016/j.bbi.2014.02.002.
98. Czerniawski J., Miyashita T., Lewandowski G., Guzowski J.F. Systemic lipopolysaccharide administration impairs retrieval of context-object discrimination, but not spatial, memory: Evidence for selective disruption of specific hippocampus-dependent memory functions during acute neuroinflammation. *Brain Behav Immun*. 2015;44:159–166. doi: 10.1016/j.bbi.2014.09.014.
99. Elmore M.R., Lee R.J., West B.L., Green K.N. Characterizing newly repopulated microglia in the adult mouse: impacts on animal behavior, cell morphology, and neuroinflammation. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122912. doi: 10.1371/journal.pone.0122912.
100. Michels M., Danieski L.G., Vieira A., Florentino D., Dall'Igna D., Galant L. et al. CD40-CD40 Ligand Pathway is a Major Component of Acute Neuroinflammation and Contributes to Long-term Cognitive Dysfunction after Sepsis. *Mol Med*. 2015;21(1):219–226. doi: 10.2119/mol-med.2015.00070.
101. Sun J., Zhang S., Zhang X., Zhang X., Dong H., Qian Y. IL-17A is implicated in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in aged rats via microglial activation. *J Neuroinflammation*. 2015;12:165. doi: 10.1186/s12974-015-0394-5.
102. Tian A., Ma H., Cao X., Zhang R., Wang X., Wu B. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/Treg cell balance after hepatectomy in mice. *Inflammation*. 2015;38(2):500–509. doi: 10.1007/s10753-014-9956-4.
103. Tan H., Bi J., Wang Y., Zhang J., Zuo Z. Transfusion of Old RBCs Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Crit Care Med*. 2015;43(8):e276–e286. doi: 10.1097/CCM.0000000000001023.
104. Hajilulian G., Nameni G., Shahabi P., Mesgari-Abbasi M., Sadigh-Eteghad S., Farhangi M.A. Vitamin D administration, cognitive function, BBB permeability and neuroinflammatory factors in high-fat diet-induced obese rats. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):639–644. doi: 10.1038/ijo.2017.10.

References

1. Kishkun A.A. *Biological age and aging: possibilities of determining and approaches to management*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970407868.html>.
2. Tkacheva O.N., Frolova E.V., Yakhno N.N. *Geriatrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446225.html>.
3. Yarygin V.N., Melenteva A.S. (eds.). *Guide to gerontology and geriatrics: in four volumes. Fundamentals of gerontology. General geriatrics*. 720 p. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html>.
4. de Almeida A.J. P.O., de Almeida Rezende M.S., Dantas S.H., de Lima Silva S., de Oliveira J.C. P.L., de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F. et al. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1954398. doi: 10.1155/2020/1954398.
5. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
6. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A. et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
7. Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Equileor M., Monti D., Capri M. Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front Immunol*. 2017;8:982. doi: 10.3389/fimmu.2017.00982.
8. De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 2005;579(10):2035–2039. doi: 10.1016/j.febslet.2005.02.055.
9. Salvioli S., Capri M., Valensin S., Tieri P., Monti D., Ottaviani E., Franceschi C. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des*. 2006;12(24):3161–3171. doi: 10.2174/138161206777947470.
10. Xia S., Zhang X., Zheng S., Khanabdalil R., Kalonis B., Wu J. et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res*. 2016;2016:8426874. doi: 10.1155/2016/8426874.
11. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Polymorbidity, ageing of immune system and low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(4):609–624. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2042.
12. McAfoose J., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):355–366. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
13. Zanni F., Vescovini R., Biasini C., Fagnoni F., Zanlari L., Telera A. et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2003;38(9):981–987. doi: 10.1016/s0531-5565(03)00160-8.
14. Salvioli S., Monti D., Lanzarini C., Conte M., Pirazzini C., Bacalini M.G. et al. Immune system, cell senescence, aging and longevity-inflamm-aging reappraised. *Curr Pharm Des*. 2013;19(9):1675–2679. doi: 10.2174/138161213805219531.
15. Kumar S., Millis A.J., Baglioni C. Expression of interleukin 1-inducible genes and production of interleukin 1 by aging human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(10):4683–4687. doi: 10.1073/pnas.89.10.4683.
16. Wang S., Moerman E.J., Jones R.A., Thweatt R., Goldstein S. Characterization of IGFBP-3, PAI-1 and SPARC mRNA expression in senescent fibroblasts. *Mech Ageing Dev*. 1996;92(2-3):121–132. doi: 10.1016/s0047-6374(96)01814-3.
17. Coppé J.P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Muñoz D.P., Goldstein J. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008;6(12):e301. doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.

18. Blagosklonny M.V. Revisiting the antagonistic pleiotropy theory of aging: TOR-driven program and quasi-program. *Cell Cycle*. 2010;9(16):3151–3156. doi: 10.4161/cc.9.16.13120.
19. Blagosklonny M.V., Hall M.N. Growth and aging: a common molecular mechanism. *Aging*. 2009;1(4):357–362. doi: 10.18632/aging.100040.
20. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med*. 2010;16(5):238–246. doi: 10.1016/j.molmed.2010.03.003.
21. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann Rev Pathol*. 2010;5:99–118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
22. Chinta S.J., Woods G., Rane A., Demaria M., Campisi J., Andersen J.K. Cellular senescence and the aging brain. *Exp Gerontol*. 2015;68:3–7. doi: 10.1016/j.exger.2014.09.018.
23. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009;22(11):1041–1050. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.
24. Tangestani Fard M., Stough C. A Review and Hypothesized Model of the Mechanisms That Underpin the Relationship Between Inflammation and Cognition in the Elderly. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:56. doi: 10.3389/fnagi.2019.00056.
25. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H., Panda A., Lord J.M. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(4):507–513. doi: 10.1016/j.coi.2010.05.003.
26. Pawelec G. Hallmarks of human “immunosenescence”: adaptation or dysregulation? *Immun Ageing*. 2012;9(1):15. doi: 10.1186/1742-4933-9-15.
27. Rauscher F.M., Goldschmidt-Clermont P.J., Davis B.H., Wang T., Gregg D., Ramaswami P. et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation*. 2003;108(4):457–463. doi: 10.1161/01.CI.0000082924.75945.48.
28. Goligorsky M.S. Endothelial progenitor cells: from senescence to rejuvenation. *Semin Nephrol*. 2014;34(4):365–373. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.06.003.
29. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013;2(1):8. doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
30. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576–590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
31. Higashi Y., Maruhashi T., Noma K., Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(4):165–169. doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.
32. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55–74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
33. Cannizzo E.S., Clement C.C., Sahu R., Folio C., Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics*. 2011;74(11):2313–2323. doi: 10.1016/j.jpro.2011.06.005.
34. Balistreri C.R., Candore G., Accardi G., Colonna-Romano G., Lio D. NF- κ B pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies. *Immun Ageing*. 2013;10(1):24. doi: 10.1186/1742-4933-10-24.
35. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
36. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313–326. doi: 10.1089/ji.2008.0027.
37. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018;18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
38. Fujimoto H., Kobayashi H., Ohno M. Age-induced reduction in mitochondrial manganese superoxide dismutase activity and tolerance of macrophages against apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein. *Circ J*. 2010;74(2):353–360. doi: 10.1253/circj.09-0491.
39. Egesten A., Schmidt A., Herwald H. Trends in Innate Immunity. *Contrib Microbiol*. 2008;15:188–205. doi: 10.1159/000136358.
40. Chen T.S., Richie J.P. Jr., Lang C.A. The effect of aging on glutathione and cysteine levels in different regions of the mouse brain. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190(4):399–402. doi: 10.3181/00379727-190-42879.
41. Sasaki T., Senda M., Kim S., Kojima S., Kubodera A. Age-related changes of glutathione content, glucose transport and metabolism, and mitochondrial electron transfer function in mouse brain. *Nucl Med Biol*. 2001;28(1):25–31. doi: 10.1016/s0969-8051(00)00180-3.
42. Ma S.L., Lau E.S., Suen E.W., Lam L.C., Leung P.C., Woo J., Tang N.L. Telomere length and cognitive function in southern Chinese community-dwelling male elders. *Age Ageing*. 2013;42(4):450–455. doi: 10.1093/ageing/afdt036.
43. Gella A., Durany N. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adh Migr*. 2009;3(1):88–93. doi: 10.4161/cam.3.1.7402.
44. Perrig W.J., Perrig P., Stähelin H.B. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(6):718–724. doi: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01476.x.
45. Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *BioFactors*. 2000;13(1-4):205–209. doi: 10.1002/biof.5520130132.
46. Torres L.L., Quaglio N.B., de Souza G.T., Garcia R.T., Dati L.M., Moreira W.L. et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):59–68. doi: 10.3233/JAD-2011-110284.
47. Román G.C. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5s2):296–304. doi: 10.1046/j.1532-5415.5155.x.
48. Amar K., Wilcock G. Fortnightly Review: Vascular dementia. *BMJ*. 1996;312:227–231. doi: 10.1136/bmj.312.7025.227.
49. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430.
50. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1976;38(6):786–800. doi: 10.1016/0002-9149(76)90357-x.
51. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014;5:491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.
52. Roy J., Galano J.M., Durand T., Le Guennec J.Y., Lee J.C. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses. *FASEB J*. 2017;31(9):3729–3745. doi: 10.1096/fj.201700170R.
53. Yegorov Y.E., Poznyak A.V., Nikiforov N.G., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The Link between Chronic Stress and Accelerated Aging. *Biomedicines*. 2020;8(7):198. doi: 10.3390/biomedicines8070198.
54. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840–844. doi: 10.1161/01.res.87.10.840.
55. Lankin V.Z., Vikhert A.M., Tikhaze A.K., Sogolian S.M., Bondar T.N. The role of lipid peroxidation in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis (review). *Voprosy meditsinskoj khimii = Problems of Medical Chemistry*. 1989;35(3):18–24. (In Russ.) Available at: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1989-35-3-18>.
56. Childs B.G., Baker D.J., Wijshake T., Conover C.A., Campisi J., van Deursen J.M. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 2016;354(6311):472–477. doi: 10.1126/science.aaf6659.
57. Liberale L., Montecucco F., Tardif J.C., Libby P., Camici G.G. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2974–2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.
58. Kliche K., Jeggle P., Pavenstädt H., Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Arch – Eur J Physiol*. 2011;462(2):209–217. doi: 10.1007/s00424-011-0929-2.
59. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrin Metab*. 2014;25(2):72–79. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.002.
60. Csizsar A., Labinskyy N., Zhao X., Hu F., Serpillon S., Huang Z. et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell*. 2007;6(6):783–797. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00339.x.
61. Kao C.L., Chen L.K., Chang Y.L., Yung M.C., Hsu C.C., Chen Y.C. et al. Resveratrol protects human endothelium from H₂O₂-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(9):970–979. doi: 10.5551/jat.4333.
62. Dorheim M.A., Tracey W.R., Pollock J.S., Grammas P. Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205(1):659–665. doi: 10.1006/bbrc.1994.2716.
63. Grammas P., Ovasse R. Inflammatory factors are elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(6):837–842. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00276-7.
64. Grammas P., Ovasse R. Cerebrovascular transforming growth factor-beta contributes to inflammation in the Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol*. 2002;160(5):1583–1587. doi: 10.1016/s0002-9440(10)61105-4.
65. Thirumangalakudi L., Samany P.G., Owoso A., Wiskar B., Grammas P. Angiogenic proteins are expressed by brain blood vessels in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;10(1):111–118. doi: 10.3233/jad-2006-10114.
66. Frohman E.M., Frohman T.C., Gupta S., de Fougères A., van den Noort S. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1991;106(1):105–111. doi: 10.1016/0022-510x(91)90202-i.
67. Pereira H.A., Kumar P., Grammas P. Expression of CAP37, a novel inflammatory mediator, in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*.

- 1996;17(5):753–759. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8892348>.
68. Lyman M., Lloyd D.G., Ji X., Vizcaychapi M.P., Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res.* 2014;79:1–12. doi: 10.1016/j.neures.2013.10.004.
 69. Younger D.S. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(3):317–336. doi: 10.1097/00019052-200406000-00014.
 70. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(5):347–360. doi: 10.1038/nrn1387.
 71. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(12):723–738. doi: 10.1038/nrn3114.
 72. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
 73. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):860–868. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.12.015.
 74. Dik M.G., Jonker C., Hack C.E., Smit J.H., Comijs H.C., Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology.* 2005;64(8):1371–1377. doi: 10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68.
 75. de Rooij S.E., van Munster B.C., Korevaar J.C., Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res.* 2007;62(5):521–525. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.11.013.
 76. Schram M.T., Euser S.M., de Craen A.J., Witteman J.C., Frölich M., Hofman A. et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):708–716. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x.
 77. Marioni R.E., Stewart M.C., Murray G.D., Deary I.J., Fowkes F.G., Lowe G.D. et al. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia. *Psychosom Med.* 2009;71(8):901–906. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181b1e538.
 78. Kim H., Shin A., Lee K.J. Differences in C-reactive protein level in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Psychiatry.* 2015;18(1):194. doi: 10.4172/Psychiatry.1000194.
 79. Simen A.A., Bordner K.A., Martin M.P., Moy L.A., Barry L.C. Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2(3):175–195. doi: 10.1177/2040622311399145.
 80. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Meijer J., Kiliaan A., Ruitenberg A., van Swieten J.C. et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol.* 2004;61(5):668–672. doi: 10.1001/archneur.61.5.668.
 81. Schmidt R., Schmidt H., Curb J.D., Masaki K., White L.R., Launer J.J. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol.* 2002;52(2):168–174. doi: 10.1002/ana.10265.
 82. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Chiappelli M., Montesi F., Tumini E. et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging.* 2007;28(12):1810–1820. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.012.
 83. Trollor J.N., Smith E., Baune B.T., Kochan N.A., Campbell L., Samaras K. et al. Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sydney Memory and Aging Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(6):569–578. doi: 10.1159/000322092.
 84. Holmes C., Cunningham C., Zotova E., Woolford J., Dean C., Kerr S. et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73(10):768–774. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95.
 85. Yaffe K., Lindquist K., Penninx B.W., Simonsick E.M., Pahor M., Kritchevsky S. et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology.* 2003;61(1):76–80. doi: 10.1212/01.wnl.0000073620.42047.d7.
 86. Li Q., Zeng J., Su M., He Y., Zhu B. Acetylshikonin from Zicao attenuates cognitive impairment and hippocampus senescence in d-galactose-induced aging mouse model via upregulating the expression of SIRT1. *Brain Res Bull.* 2018;137:311–318. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.007.
 87. Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci.* 2005;28(4):202–208. doi: 10.1016/j.tins.2005.02.001.
 88. Zlokovic B.V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008;57(2):178–201. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
 89. Zuccoli G., Pipitone N., Haldrup A., Brown R.D.Jr., Hunder G., Salvarani C. Imaging findings in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl. 64):104–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586204/>
 90. Seth P., Koul N. Astrocyte, the star avatar: redefined. *J Biosci.* 2008;33(3):405–421. doi: 10.1007/s12038-008-0060-5.
 91. Ransohoff R.M., Perry V.H. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Ann Rev Immunol.* 2009;27:119–145. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132528.
 92. Ransohoff R.M., Cardona A.E. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature.* 2010;468(7321):253–262. doi: 10.1038/nature09615.
 93. Norden D.M., Gdout J.P. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(1):19–34. doi: 10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x.
 94. Jurgens H.A., Johnson R.W. Dysregulated neuronal-microglial cross-talk during aging, stress and inflammation. *Exp Neurol.* 2012;233(1):40–48. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.11.014.
 95. Lynch M.A. Age-related neuroinflammatory changes negatively impact on neuronal function. *Front Aging Neurosci.* 2010;1:6. doi: 10.3389/neuro.24.006.2009.
 96. Wong W.T. Microglial aging in the healthy CNS: phenotypes, drivers, and rejuvenation. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:22. doi: 10.3389/fncel.2013.00022.
 97. Hovens I.B., Schoemaker R.G., van der Zee E.A., Absalom A.R., Heineman E., van Leeuwen B.L. Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun.* 2014;38:202–210. doi: 10.1016/j.bbi.2014.02.002.
 98. Czerniawski J., Miyashita T., Lewandowski G., Guzowski J.F. Systemic lipopolysaccharide administration impairs retrieval of context-object discrimination, but not spatial, memory: Evidence for selective disruption of specific hippocampus-dependent memory functions during acute neuroinflammation. *Brain Behav Immun.* 2015;44:159–166. doi: 10.1016/j.bbi.2014.09.014.
 99. Elmore M.R., Lee R.J., West B.L., Green K.N. Characterizing newly repopulated microglia in the adult mouse: impacts on animal behavior, cell morphology, and neuroinflammation. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122912. doi: 10.1371/journal.pone.0122912.
 100. Michels M., Danieski L.G., Vieira A., Florentino D., Dall'Igna D., Galant L. et al. CD40-CD40 Ligand Pathway is a Major Component of Acute Neuroinflammation and Contributes to Long-term Cognitive Dysfunction after Sepsis. *Mol Med.* 2015;21(1):219–226. doi: 10.2119/mol-med.2015.00070.
 101. Sun J., Zhang S., Zhang X., Zhang X., Dong H., Qian Y. IL-17A is implicated in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in aged rats via microglial activation. *J Neuroinflammation.* 2015;12:165. doi: 10.1186/s12974-015-0394-5.
 102. Tian A., Ma H., Cao X., Zhang R., Wang X., Wu B. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/T reg cell balance after hepatectomy in mice. *Inflammation.* 2015;38(2):500–509. doi: 10.1007/s10753-014-9956-4.
 103. Tan H., Bi J., Wang Y., Zhang J., Zuo Z. Transfusion of Old RBCs Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Crit Care Med.* 2015;43(8):e276–e286. doi: 10.1097/CCM.0000000000001023.
 104. Hajiluan G., Nemeni G., Shahabi P., Mesgari-Abbasi M., Sadigh-Eteghad S., Farhangi M.A. Vitamin D administration, cognitive function, BBB permeability and neuroinflammatory factors in high-fat diet-induced obese rats. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(4):639–644. doi: 10.1038/s41301.2017.10.

Информация об авторах:

Переверзев Антон Павлович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; acshirurg@mail.ru

Романовский Ростислав Русланович, ординатор второго года обучения по специальности «Терапия», Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; rostislavxd45@gmail.com

Шаталова Наталья Андреевна, врач-терапевт, 3-е инфекционное отделение, Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации; 143035, Россия, Московская обл., Одинцовский г.о., Звенигород, пос. горбольницы № 45, вл. 1; natalia.sh2018@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostroumova.olga@mail.ru

Information about the authors:

Anton P. Pereverzev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; acchirurg@mail.ru

Rostislav R. Romanovskii, a second-year internal medicine resident, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Enthusiasts, Moscow, 111123, Russia; rostislavxd45@gmail.com

Natalia A. Shatalova, General Physician, Infectious Disease Department No. 3, Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation; 1, Settlement of the City Hospital No. 45, Odintsovo City District, Zvenigorod, Moscow Region, 143035, Russia; natalia.sh2018@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

Лечение артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19: вопросы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

С. Г. Канорский, ORCID: 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто сопутствующих заболеваний, ассоциирующихся с высоким риском смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19. Больных с АГ привычно и согласно стандартам лечат с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II. ИАПФ или БРА II входят в состав фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, рекомендованных больным с неосложненной АГ, а также при ее сочетании с различной сопутствующей патологией. В период пандемии COVID-19 появились предположения о потенциальной возможности негативного влияния препаратов этих классов на течение и исходы новой коронавирусной инфекции. Возникла необходимость быстрого ответа наиболее авторитетных медицинских организаций на вопрос о применении ИАПФ и БРА II в период пандемии COVID-19. Позиция экспертов вскоре была опубликована, несмотря на отсутствие доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях. Имелись ли основания для тревоги в отношении лечения ИАПФ и БРА II при COVID-19? Каковы взаимосвязи между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и COVID-19? Появились ли новые данные клинических исследований, способные подтвердить либо опровергнуть представленную ранее позицию профессиональных обществ в отношении применения блокаторов РААС при COVID-19? Какова роль различия механизма действия ИАПФ и БРА II при COVID-19? Возможно ли, что блокаторы РААС окажутся полезными при лечении COVID-19? Изменится ли тактика фармакотерапии АГ в ближайшем будущем? В настоящей обзорной статье обсуждены современные представления по данной проблеме и сформулированы отражающие достигнутый уровень знаний ответы на перечисленные вопросы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, медикаментозное лечение, SARS-CoV-2, COVID-19, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II

Для цитирования: Канорский С. Г. Лечение артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19: вопросы по поводу блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Медицинский совет.* 2021;(4):59–67. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-59-67.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of hypertension during the COVID-19 pandemic: questions about the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system

Sergey G. Kanorskiy, ORCID: 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Arterial hypertension was one of the most common comorbidities associated with a high risk of death in hospitalized patients with COVID-19. Patients with hypertension are routinely and according to standards treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin receptor blockers (ARB) II. ACE inhibitors or ARB II are included in fixed combinations of antihypertensive drugs recommended for patients with uncomplicated hypertension, as well as when combined with various comorbidities. During the COVID-19 pandemic, there were suggestions about the potential for a negative effect of drugs of these classes on the course and outcomes of a new coronavirus infection. There was a need for a quick response from the most reputable medical organizations to the question of the use of ACE inhibitors and ARB II during the COVID-19 pandemic. The expert position was soon published despite the lack of evidence from randomized clinical trials. Was there any reason for concern about the treatment of ACE inhibitors and ARB II for COVID-19? What are the relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and COVID-19? Is there any new data from clinical trials that can confirm or deny the previously presented position of professional societies regarding the use of RAAS blockers in COVID-19? What is the role of the difference in the mechanism of action of an ACE inhibitor and ARB II in COVID-19? Is it possible that RAAS blockers will be helpful in treating COVID-19? Will the tactics of hypertension pharmacotherapy change in the near future? In this review article, modern concepts on this problem are discussed and answers to the listed questions reflecting the achieved level of knowledge are formulated.

Keywords: arterial hypertension; drug treatment; SARS-CoV-2; COVID-19; renin-angiotensin-aldosterone system; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin II receptor blockers

For citation: Kanorskiy S. G. Treatment of hypertension during the COVID-19 pandemic: questions about the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):59–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-59-67.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) – вирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, именуемый COVID-19, – потенциально смертельное заболевание, поддерживающее в течение 2020 г. огромную обеспокоенность во всем мире. Первые случаи заболевания были зарегистрированы в декабре 2019 г. в г. Ухане провинции Хубэй в Центральном Китае, а 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [1, 2]. С того времени по состоянию на начало 2021 года количество подтвержденных случаев заболевания COVID-19 в мире превысило 100 000 000, и более 2 000 000 человек умерли от этой инфекции¹.

Сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию (АГ), сердечно-сосудистую, цереброваскулярную патологию и сахарный диабет, более широко распространены среди пациентов, отличавшихся тяжелым течением COVID-19, необходимостью перевода в отделение интенсивной терапии, применения искусственной вентиляции легких или смертельным исходом, чем среди людей с легкими течением инфекции SARS-CoV-2 [3, 4]. АГ являлась одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний, ассоциировавшихся с высоким риском смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19 [5]. Больных с АГ привычно и согласно стандартам лечат с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II, но в период пандемии COVID-19 появились предположения о потенциальной возможности негативного влияния препаратов этих классов на течение и исход новой коронавирусной инфекции. Данная гипотеза быстро распространилась через социальные сети, была опубликована в медицинской печати [6, 7]. ИАПФ и БРА II – одни из самых широко назначаемых лекарств в мире, основа медикаментозного лечения АГ, болезней сердца и хронических заболеваний почек. Поэтому возникла необходимость быстрого ответа наиболее авторитетных медицинских организаций на вопрос о применении этих препаратов в период пандемии COVID-19. Несмотря на недостаток данных соответствующих клинических исследований, ряд профессиональных обществ по сердечно-сосудистым заболеваниям и АГ без промедления высказался в пользу продолжения применения ИАПФ и БРА II [8–12].

Мало кто мог предположить, что АГ и ее лечение блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ИАПФ, БРА II – окажутся темой острой дискуссии

во время пандемии COVID-19. У врачебного сообщества остаются вопросы, требующие рассмотрения. Имелись ли основания для тревоги в отношении лечения ИАПФ и БРА II при COVID-19? Каковы взаимосвязи между РААС и COVID-19? Появились ли новые данные клинических исследований, способные подтвердить или опровергнуть ранее представленную позицию профессиональных обществ в отношении применения блокаторов РААС при COVID-19? Какова роль различия механизма действия ИАПФ и БРА II при COVID-19? Возможно ли, что блокаторы РААС окажутся полезными при лечении COVID-19? Изменится ли тактика фармакотерапии АГ в ближайшем будущем? В обзорной статье будут обсуждены современные представления по данной проблеме и сформулированы отражающие достигнутый уровень знаний ответы на сохраняющиеся вопросы.

РААС И COVID-19: ИМЕЛИСЬ ЛИ ОСНОВАНИЯ ДЛЯ БЕСПОКОЙСТВА?

РААС представляет собой каскад вазоактивных пептидов, которые управляют ключевыми физиологическими процессами в организме человека. Давно известно, что под действием ренина ангиотензиноген превращается в малоактивный ангиотензин (А) I, который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента конвертируется в А II. Гиперактивность последнего сопровождается рядом неблагоприятных эффектов (вазоконстрикция и АГ, воспаление, гипертрофия и фиброз миокарда, ремоделирование сосудов, атеросклероз, тромбоз, аритмогенез). Однако можно уменьшить образование А II с помощью ИАПФ или заблокировать его действие на рецепторы А II 1-го типа, применяя БРА II. В современных условиях эти традиционные представления необходимо дополнить.

Установлено, что в составе РААС функционирует монокарбоксипептидаза – ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), который экспрессируется (образуется) на мембранах эпителия бронхов, в паренхиме легких, сердце, эндотелии сосудов, почках, кишечнике. АПФ2 катализирует превращение А I в А 1–9, физиологическая роль которого незначительна, и А II – в А 1–7, воздействующий на MAS-рецепторы, вызывая контррегуляторные, уравнивающие действие А II эффекты (вазодилатацию, противовоспалительный, антифибротический, антипролиферативный, антитромботический, антиоксидантный, натрийуретический) [13]. АПФ2 существует как в связанной с клеточной мембраной, так и в растворимой формах, первая из которых используется коронавирусами в качестве функционального рецептора для их проникновения в клетки организма, преимущественно в дыхательный эпителий [14].

¹ covid19.who.int.

Предполагается, что применение препаратов, подавляющих активность РААС, может увеличить экспрессию АПФ2 на поверхности клеточных мембран. Данное представление основывается на немногочисленных противоречивых результатах экспериментальных и клинических исследований, показавших изменения уровней АПФ2 в сыворотке крови или в легочной артерии под действием ИАПФ или БРА II [4, 15, 16]. По этой причине была высказана гипотеза о том, что лечение ИАПФ или БРА II способно повысить риск COVID-19 после воздействия SARS-CoV-2 путем «предложения» вирусам большего количества точек входа в клетки, увеличить восприимчивость пациентов к проникновению и размножению вирусов [4, 17]. Из-за сообщений о связи между АГ и повышенным риском смерти пациентов с COVID-19 предсказуемо возник закономерный вопрос: следует ли переоценивать ингибирование РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях пандемии SARS-CoV-2?

В то же время уровень АПФ2 в плазме крови не может являться надежным индикатором активности АПФ2 на клеточной мембране, экспрессия которого дополнительно регулируется эндогенно [4]. Помимо выраженной экспрессии, биологическая активность АПФ2 может отличаться в зависимости от ткани и клинического состояния. К сожалению, отсутствуют данные, показывающие влияние ингибиторов АПФ, БРА II и других блокаторов РААС на специфическую для легких экспрессию АПФ2 в экспериментальных моделях у животных и человека.

Однако даже если ИАПФ или БРА II способны изменять экспрессию и/или активность АПФ2 на поверхностях мембран клеток органов – мишеней COVID-19, до сих пор нет доказательств того, что одновременно произойдет расширение процесса протеолитического расщепления S-белка вируса трансмембранной сериновой протеазой – ключевого условия для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [14]. Учитывая сохраняющуюся неопределенность из-за ограниченности клинических данных и неоднозначной их интерпретации, имеются как сторонники, так и противники использования блокаторов РААС во время пандемии COVID-19. У вторых возникла идея: при лечении АГ во время пандемии COVID-19 вместо ИАПФ и БРА II предпочтительно назначать антагонисты кальция, которые не влияют на РААС [18].

УСТАНОВЛЕНА ЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ БЛОКИРОВАНИЕМ РААС, ВОСПРИИМЧИВОСТЬЮ К SARS-COV-2 И ТЯЖЕСТЬЮ COVID-19?

Нельзя не отметить, что первые сигналы о высокой распространенности АГ среди госпитализированных пациентов с COVID-19 основывались на наблюдениях из Китая, в которых указывалась ее частота 15% [19], которая ниже, чем распространенность АГ при других вирусных инфекциях [20] и среди населения Китая в целом [21]. По данным популяционных исследований, в этой стране только 30–40% пациентов с АГ получают антигипертензивное лечение, а блокаторы РААС приме-

няются в монотерапии или в комбинации лишь у 25–30% из них [21]. Поэтому сравнительно небольшая часть пациентов с COVID-19, по крайней мере в Китае, ранее принимали блокаторы РААС. В ретроспективных исследованиях указывалась связь между исходно имевшимися сопутствующими заболеваниями и тяжелым течением COVID-19, но обычно без подробного описания схем фармакотерапии сопутствующей патологии и их изменений при развитии инфекционного процесса [22].

Между тем ранние заключения о повышении смертности от COVID-19 у пациентов с анамнезом АГ формулировались без учета смещающих факторов [6, 19, 23, 24], например возраста, который оказывается самым сильным предиктором смертельного исхода [25]. Позднее в ретроспективном когортном исследовании с участием 4 480 госпитализированных пациентов с COVID-19 летальность в течение 30 дней составляла 18,1% среди получавших ИАПФ/БРА II против 7,3% в группе не получавших, но эта связь утрачивала достоверность после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания (скорректированный относительный риск (ОР) 0,83 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,67 до 1,03). Смертельный исход или тяжелое течение COVID-19 за этот период также отмечались с равной частотой (скорректированный ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,89 до 1,23) [26]. Следовательно, общее состояние здоровья госпитализированных с COVID-19 обычно хуже, чем в общей популяции [19, 24, 27], что оказывает соответствующее влияние на частоту применения у них лекарственных средств, включая ИАПФ или БРА II, а также на клинические исходы.

Проведенные до настоящего времени исследования у больных с COVID-19 принесли противоречивые результаты. В некоторых опубликованных работах сообщалось о снижении риска тяжелых осложнений COVID-19 у пациентов, получавших ИАПФ или БРА II [28, 29], в других – об отсутствии существенного влияния такой терапии [30, 31]. К сожалению, ни в одном из этих исследований не проводилась коррективная для обеспечения сопоставимости групп и адекватного анализа, что указывает на их низкий методологический уровень. Р. Zhang et al. [32] провели скорректированный по полу, возрасту, сопутствующей патологии и способу стационарной фармакотерапии анализ результатов ведения 522 пациентов с COVID-19, обнаружив несколько более высокие показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии у пациентов, получавших ИАПФ (21,4%) или БРА II (20,8%) по сравнению с не принимавшими эти препараты (14,8%). Напротив, метаанализ четырех исследований, проведенных в Китае, выявил тенденцию (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,41 до 1,58; $p = 0,53$) к снижению риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов, получавших ИАПФ/БРА II по сравнению с группами, не принимавшими эти препараты [33].

Противоречивыми являются и опубликованные данные об уровне смертности у больных с COVID-19. Одни исследователи сообщали о более низких [28, 30–32],

другие – о более высоких [34, 35] показателях смертности пациентов, получавших ИАПФ/БРА II по сравнению с не получавшими. P. Zhang et al. [32], проведя коррекцию для устранения влияния на смертность дополнительных факторов, сформулировали вывод о безопасности использования ИАПФ/БРА II у пациентов с COVID-19. Объединенный анализ результатов шести исследований показал тенденцию к снижению смертности у принимавших по сравнению с не принимавшими ИАПФ/БРА II (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,53 до 1,41; $p = 0,55$).

Представляют интерес наиболее крупные проекты, выполненные с высоким уровнем качества согласно принятым методологическим критериям [36]. Первое из них – популяционное исследование «случай – контроль», проведено G. Mancía et al. [37] в итальянском регионе Ломбардия. В общей сложности 6 272 пациента с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 сопоставлялись с 30 759 получателями помощи региональной системы здравоохранения (контрольная группа), подобранными по принципу совпадения средних демографических показателей. Среди пациентов с инфекцией отмечались исходно более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и частота применения ИАПФ, БРА II, других антигипертензивных и иных препаратов, чем у пациентов контрольной группы. Использование ИАПФ или БРА II не увеличивало заболеваемость COVID-19 (скорректированный ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,87 до 1,07 для ИАПФ и скорректированный ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,86 до 1,05 для БРА II), а также частоту тяжелого или фатального течения инфекции среди пациентов (скорректированный ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,69 до 1,21 для ИАПФ и скорректированный ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,63 до 1,10 для БРА II) при отсутствии зависимости между этими переменными и полом обследованных.

H.R. Reynolds et al. [38] оценили связь между предыдущим лечением ИАПФ, БРА II, бета-блокаторами, антагонистами кальция или тиазидными диуретиками и вероятностью положительного или отрицательного результата при тестировании на COVID-19, а также вероятностью тяжелого течения заболевания (необходимости интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких или смертельного исхода) среди пациентов с положительным результатом теста. Среди 12 594 пациентов, оцененных на наличие COVID-19, у 5 894 (46,8%) отмечался положительный тест, а 1 002 (17,0%) имели тяжелое течение заболевания. АГ в анамнезе наблюдалась у 4 357 пациентов (34,6%), среди которых у 2 573 (59,1%) оказался положительный тест на COVID-19, а 634 из них (24,6%) отличались тяжелым течением инфекции. Авторы работы не выявили существенной связи между применением какого-либо из пяти основных классов антигипертензивных препаратов, а также повышенной вероятностью положительного теста на COVID-19 или увеличением риска тяжелого течения заболевания среди пациентов с положительным тестом.

В настоящее время нет доказательств четкой механистической связи между активацией АПФ2 и вирулентно-

стью SARS-CoV-2, тяжестью течения и летальностью у больных с COVID-19. Также не доказана связь между использованием ИАПФ/БРА II и диагностикой COVID-19 или исходами среди инфицированных пациентов. Для получения обоснованного ответа на вопрос о влиянии ИАПФ/БРА II на риск заражения SARS-CoV-2 в настоящее время проводятся рандомизированные исследования последствий прекращения терапии препаратами этих групп в условиях пандемии COVID-19 [39–41].

КАКОВА РОЛЬ РАЗЛИЧИЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ИАПФ И БРА II ПРИ COVID-19?

Поскольку ИАПФ и БРА II оказывают различное влияние на А II – основной субстрат АПФ2 – можно ожидать, что эффекты препаратов этих классов на уровни и активность АПФ2 будут различаться [4, 16]. Механизм действия БРА II достаточно прост и заключается в ингибировании связывания А II и его рецептора 1-го типа, что позволяет шунтировать циркулирующий А II к АПФ2 для превращения в А 1–7. Ось АПФ2/А 1–7 взаимодействует с рецептором А II 1-го типа или регулируется им и может играть важную роль в опосредовании ремоделирующих сердечно-сосудистых эффектов А II.

Механизм действия ИАПФ является комплексным [4, 16]. ИАПФ не оказывают непосредственного влияния на активность АПФ2, но отмечающееся при их применении повышение уровня А 1–7 предполагает, что развивающиеся клинические эффекты частично опосредованы ангиотензиназами. ИАПФ ингибируют превращение А I в А II и подавляют гидролиз брадикинина, оказывающего сосудорасширяющее действие, улучшающего эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет увеличения выработки простагландина и оксида азота, а также подавления рецептора А II 1-го типа. ИАПФ, уменьшая образование А II, перекрывают сигнал, активирующий матричную РНК АПФ2, но не влияют на активность АПФ2. Хотя А II является преобладающим субстратом, АПФ2 также может преобразовывать А I в А 1–9, который, в свою очередь, может быть конвертирован в А 1–7 с помощью ангиотензин-превращающего фермента. А I способен непосредственно превращаться в А 1–7 с помощью цинк-зависимой металлопептидазы (неприлизина), хотя и со сравнительно менее благоприятной кинетикой. Предполагается, что ИАПФ нарушают баланс между каталитически активным ангиотензин-превращающим ферментом и АПФ2, что приводит к предпочтительной активации оси АПФ2/А 1–7/MAS-рецепторы с развитием противовоспалительного, антифибротического и антитромботического эффектов, востребованных при COVID-19.

В настоящее время еще недостаточно исследований влияния ингибирования РААС на экспрессию АПФ2 у людей, а имеющиеся данные противоречивы. Так, в продолжительном когортном исследовании с участием японских пациентов с АГ уровни АПФ2 в моче оказались выше среди больных, получавших длительное лечение БРА II олмесартаном, чем у наблюдавшихся без терапии пациентов контрольной группы. Но подобного действия

не отмечалось при лечении ИАПФ эналаприлом или другими БРА II (лозартан, кандесартан, валсартан и телмисартан) [42]. Эти данные позволяют предположить, что влияние блокаторов РААС на АПФ2 не следует считать одинаковым и оно может различаться даже у препаратов одного класса.

F.J. de Abajo et al. [43] включили в свое исследование 1 139 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19, в том числе тяжелого течения и со смертельным исходом, в Мадриде (Испания) в марте 2020 г., и 11 390 больных с аналогичными демографическими показателями, госпитализированных в Мадриде в 2018 г. (контрольная группа). Сердечно-сосудистые заболевания значительно чаще встречались среди пациентов с COVID-19 (ОР 1,98 при 95% ДИ от 1,62 до 2,41), чем в группе контроля, несмотря на коррекцию. Лечение АГ с помощью блокаторов РААС (ИАПФ или БРА II), по сравнению с использованием антигипертензивных препаратов других классов, не влияло на риск госпитализации с COVID-19 (скорректированный ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,77 до 1,15). Интересно отметить разнонаправленные тенденции: к снижению риска у получавших ИАПФ (скорректированный ОР 0,80 при 95% от 0,64 до 1,00) и к повышению риска у принимавших БРА II (скорректированный ОР 1,10 при 95% от 0,88 до 1,37). Очевидно, что при суммировании влияния ИАПФ или БРА II на риск COVID-19 утрачивается возможность установления имеющихся различий действия этих классов препаратов, а также не учитываются особенности действия отдельных молекул внутри классов.

В нескольких продолжающихся клинических исследованиях изучаются эффекты блокирования РААС и регуляции АПФ2 под влиянием ИАПФ или БРА II на степень тяжести и прогноз различных категорий пациентов с COVID-19 [39–41, 44–47].

ВОЗМОЖНО ЛИ, ЧТО БЛОКАТОРЫ РААС ОКАЖУТСЯ ПОЛЕЗНЫМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19?

В экспериментальном исследовании у мышей под действием коронавирусов уменьшалась экспрессия АПФ2 и развивалось тяжелое повреждение легких, которое удавалось ограничивать при введении блокаторов РААС [48]. Эти данные могут указывать на защитную роль блокады РААС при коронавирусном поражении легких и дают основание предположить, что первичная активация РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а не ингибирование данной системы предрасполагает к неблагоприятным исходам COVID-19 [49].

Проникновение и репликация коронавируса человека способствуют снижению экспрессии АПФ2 в клеточной мембране, по крайней мере *in vitro* в культивируемых клетках [50]. Если SARS-CoV-2 посредством S-белка подавляет связанный с мембраной АПФ2, то это приведет к общей понижающей регуляции оси АПФ2/А 1–7/MAS-рецепторы, ослаблению ее защитного действия на органы, большей тяжести воспаления, а также системной дисрегуляции, наблюдаемой при COVID-19. Снижение

регуляции и нарушение активности АПФ2 в легких могут способствовать начальной нейтрофильной инфильтрации в ответ на бактериальный эндотоксин, приводить к накоплению и повышению активности А II, не встречающей противодействия А 1–7, с последующим усилением повреждения легких у больных COVID-19 [51]. Восстановление АПФ2 посредством введения рекомбинантного АПФ2 обращало вспять этот разрушительный процесс повреждения легких в доклинических моделях других вирусных инфекций [52, 53]. В ряде исследований показана роль оси АПФ2/А 1–7/MAS-рецепторы в модулировании экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансформирующий фактор роста β при фиброзе сердца и/или легких, легочной гипертензии и ремоделировании сосудов [16]. Следовательно, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и SARS-CoV-2 применение блокаторов РААС (ИАПФ, БРА II или антагонистов минералокортикоидных рецепторов) может оказать благоприятное действие в качестве метода эндогенной активации АПФ2 – компенсаторного механизма, обеспечивающего противовоспалительный, антифибротический и антитромботический эффекты, уменьшение прогрессирования ремоделирования сердца и/или сосудов и сердечной недостаточности [16].

Механизм позитивного действия блокаторов РААС во время COVID-19 остается предполагаемым, нуждается в клиническом подтверждении, и в настоящее время идет накопление такой информации. Например, в недавнем метаанализе четырех ретроспективных исследований, проведенных в Китае с участием 2 877 больных с COVID-19 (29,5% из них имели в анамнезе АГ), было установлено, что лечение блокаторами РААС по сравнению с другой антигипертензивной терапией ассоциировалось со значительным снижением смертности (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,45 до 0,94; $p = 0,02$) [54].

Известную неопределенность создают данные о том, что во время COVID-19 БРА II первоначально повышают, а затем снижают экспрессию АПФ2 с вероятностью как неблагоприятных, так и благоприятных последствий [4]. Поэтому некоторые исследователи выдвинули гипотезу о том, что высокая экспрессия АПФ2 может быть вредной во время фазы заражения SARS-CoV-2, и, напротив, полезной во время фазы воспаления, предотвращая повреждение органов при COVID-19 [51, 55].

ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ РААС ПРИ ИЗВЕСТНОМ ИЛИ ПРЕДПОЛАГАЕМОМ COVID-19

Несмотря на теоретические неопределенности относительно того, может ли фармакологическая регуляция АПФ2 влиять на риск инфицирования SARS-CoV-2, не вызывает сомнений потенциальный вред отмены блокаторов РААС у пациентов, находящихся в стабильном состоянии. COVID-19 протекает особенно тяжело у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [19], у многих из них развиваются активные

повреждения миокарда и кардиомиопатия [24, 56]. Блокаторы РААС доказали свою эффективность в защите миокарда и почек, а их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким риском [57]. У пациентов с нестабильным клиническим статусом повреждение миокарда, обусловленное COVID-19, способно формировать еще более высокий риск непосредственно после отмены блокаторов РААС. Отмена ИАПФ или БРА II, применявшихся для лечения АГ, на первый взгляд, представляется менее рискованной, чем отмена при состояниях, для которых они рассматриваются в качестве обязательной терапии, но ассоциируется с другими проблемами. Переход от блокатора РААС к другой антигипертензивной терапии у стабильного амбулаторного пациента требует тщательного наблюдения, чтобы избежать скачкообразного повышения артериального давления (АД). Это может быть особенно важным фактором у пациентов с COVID-19, который, по-видимому, приводит к активации РААС [51]. Кроме того, выбор эквивалентной дозы антигипертензивной терапии может оказаться сложным на практике и зависит от индивидуальных особенностей пациента. Даже небольшие и кратковременные периоды нестабильности АД после изменения терапевтической тактики ассоциировались с повышенным сердечно-сосудистым риском [58]. Представляются закономерными результаты ретроспективного наблюдательного исследования С. Gao et al. [54], согласно которым пациенты с COVID-19 и АГ в анамнезе, но без антигипертензивного лечения имели значительно более высокий риск смертности по сравнению с больными, получавшими антигипертензивную терапию (7,9% против 3,2%, скорректированный ОР 2,17 при 95% ДИ от 1,03 до 4,57; $p = 0,041$).

Совсем недавно опубликованы результаты первых рандомизированных проспективных исследований с наиболее простым дизайном: отмена или продолжение приема ИАПФ или БРА II при госпитализации в связи с COVID-19. В исследовании BRACE CORONA [59] участвовали 659 пациентов (средний возраст 55,1 года), поступавших в стационары Бразилии с COVID-19 легкой (57,1%) или умеренной (42,9% случаев) степени тяжести, которые принимали ИАПФ или БРА II до госпитализации. Среди рандомизированных в группы отмены ($n = 334$) или продолжения ($n = 325$) лечения блокаторами РААС количество дней, проведенных живыми и вне больницы в течение 30 дней наблюдения (первичная конечная точка) в среднем составляло 21,9 и 22,9 дня (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,90 до 1,01), смертность – 2,7% и 2,8% (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,38 до 2,52), смерть от сердечно-сосудистых причин – 0,6% против 0,3% (ОР 1,95 при 95% ДИ от 0,19 до 42,12), прогрессирование тяжести COVID-19 – 38,3% против 32,3% (ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,95 до 1,80) соответственно. Отмечались тенденции к увеличению риска отдельных осложнений при отмене ИАПФ или БРА II: дыхательной недостаточности, требовавшей инвазивной искусственной вентиляции легких (9,6% против 7,7% при продолжении их приема), шока,

требовавшего применения вазопрессоров (8,4% против 7,1%), инфаркта миокарда (7,5% против 4,6%) и острой почечной недостаточности, требовавшей проведения гемодиализа (3,3% против 2,8% соответственно).

Исследование REPLACE COVID проводилось в 20 крупных больницах в семи странах мира с участием 152 пациентов (средний возраст 62 года), которые перед госпитализацией с COVID-19 получали ИАПФ или БРА II [60]. В группах больных, рандомизированных для продолжения ($n = 75$) или прекращения приема ИАПФ или БРА II ($n = 77$) не наблюдалось существенных различий среднего глобального рейтинга (первичная конечная точка – время до наступления смерти, продолжительность искусственной вентиляции легких, время на заместительной почечной терапии или вазопрессорной терапии, а также полиорганной дисфункции в период госпитализации) – 73 против 81 соответственно. Не было существенных различий частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии (21% против 18%) и инвазивной механической вентиляции легких (15% против 13%) в группах продолжения и прекращения лечения соответственно.

Новые данные исследований подкрепляют рекомендации, ранее сформулированные экспертами нескольких профессиональных обществ по сердечно-сосудистым заболеваниям и АГ [8–12]. Блокаторы РААС следует продолжать применять при стабильном состоянии пациентов, которые подвергаются риску заражения SARS-CoV-2, находятся под наблюдением или имеют положительный тест на COVID-19. Клиницисты должны быть осведомлены о последствиях преждевременного прекращения проверенной терапии в ответ на гипотетические проблемы, которые основаны на неполных экспериментальных данных. Нет доказательств в поддержку гипотезы о том, что блокаторы РААС увеличивают риск развития COVID-19. Не существует данных, позволяющих предположить, что после заражения SARS-CoV-2 повышается риск госпитализации в связи с COVID-19, тяжелых осложнений или смерти при использовании ИАПФ или БРА II по сравнению с терапией другими антигипертензивными препаратами. Принимая во внимание неопровержимые доказательства снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, терапию ИАПФ или БРА II следует поддерживать или начинать у пациентов с сердечной недостаточностью, АГ или инфарктом миокарда в соответствии с текущими рекомендациями, независимо от SARS-CoV-2. Устранение ингибирования РААС или переключение на альтернативные препараты в настоящее время представляются нецелесообразными, так как могут увеличить сердечно-сосудистую смертность у критически больных пациентов с COVID-19. Вполне вероятно, лечение блокаторами РААС способно снизить риск серьезных осложнений или смерти из-за COVID-19, но этот потенциально важный эффект требует подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях. Вероятность того, что ИАПФ или БРА II будут рассматриваться в качестве специфического лечения для пациентов с COVID-19, может стать реальностью.

ИЗМЕНИТСЯ ЛИ ТАКТИКА ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В БЛИЖАЙШЕМ БУДУЩЕМ?

АГ является важнейшим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти во всем мире [61]. Интенсивная антигипертензивная терапия значительно доступнее экономически, чем интенсивная липидснижающая терапия. В то же время последняя может без опасений проводиться по принципу «чем ниже, тем лучше», который не подходит для проведения первой. Между тем в последние годы были рекомендованы значительно более низкие целевые уровни АД для больных АГ – в большинстве случаев менее 130 и 80 мм рт. ст., а для их достижения предложено раннее широкое использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов [62, 63]. Современные целевые уровни АД ограничиваются переносимостью терапии пациентами пожилого возраста с продолжительным анамнезом АГ и/или гемодинамически значимым атеросклерозом артерий. Однако оптимальный уровень АД, ассоциирующийся с минимальным риском сердечно-сосудистых осложнений, по-видимому, гораздо ниже 130 и 80 мм рт. ст. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [64] изучалась связь уровней систолического АД (от 90 до 120 мм рт. ст.) с кальцинозом коронарных артерий и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (фатальный/нефатальный инцидент ишемической болезни сердца или инсульта, другие осложнения атеросклероза) у 1 457 лиц без АГ или других традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, сахарный диабет, курение). За период наблюдения (в среднем 14,5 лет) риск кальциноза коронарных артерий и возникновения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания составлял 1,53 (при 95% ДИ от 1,17 до 1,99) при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. по сравнению с лицами с систолическим АД от 90 до 99 мм рт. ст., риск возникновения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания составлял 3,00 (при 95% ДИ от 1,01 до 8,88) для уровней систолического АД от 100 до 109 мм рт. ст., 3,10 (при 95% ДИ от 1,03 до 9,28) для уровней систолического АД от 110 до 119 мм рт. ст. и 4,58 (при 95% ДИ от 1,47 до 14,27) для уровней систолического АД от 120 до 129 мм рт. ст. Следовательно, постепенное увеличение риска кальциноза коронарных артерий и возникновения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания линейно увеличивается при повышении систолического АД от уровня 90 мм рт. ст. Эти результаты подчеркивают важность первичной профилактики повышения уровня систолического АД и других традиционных факторов риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, которые, как правило, имеют сходные траектории постепенного увеличения риска в пределах значений показателей, которые традиционно считаются нормальными. В будущем, при условии раннего начала и интенсивного проведения липидснижающей терапии, можно предположить торможение про-

грессии атеросклероза в популяции с улучшением переносимости более низких уровней АД, что позволит значительно снизить целевые уровни АД при лечении АГ.

В современных условиях необходимо достигать рекомендованного целевого уровня АД у максимально возможного количества больных АГ. Доступность рациональных фиксированных комбинаций молекул – лидеров основных классов антигипертензивных препаратов создает для этого широкие возможности. Разнонаправленные механизмы действия антигипертензивных средств, включенных в состав фиксированных комбинаций, корректируют разные патогенетические механизмы АГ, обеспечивая более выраженное снижение АД и сердечно-сосудистого риска [63]. Ярким примером является оригинальная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина, отличающаяся выраженным антигипертензивным действием в сочетании с уменьшением некоторых побочных эффектов отдельных классов препаратов и благоприятным метаболическим профилем, обладающая доказанной результативностью в отношении снижения риска жестких конечных точек, в том числе уменьшения общей смертности [65]. Наличие четырех вариантов дозировки компонентов фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин – 5/1,25/5 мг, 10/1,25/5 мг, 5/2,5/10 мг и 10/2,5/10 мг позволяет реализовать пациент-ориентированный принцип лечения АГ. В недавно проведенном исследовании ДОКАЗАТЕЛЬСТВО у 1 599 российских пациентов с первичной АГ 2-й и 3-й степени, наличием факторов риска подтверждены эффективность и безопасность периндоприла в реальной клинической практике [66]. Перевод пациентов с недостаточно эффективной двойной комбинации антигипертензивных препаратов на тройную ожидаемо приводил к дополнительному снижению АД. Однако авторами было показано и то, что замена у 790 пациентов с АГ разнообразных ранее неэффективных, обычно свободных, комбинаций двух-трех и более препаратов на фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин без дополнительной антигипертензивной терапии сопровождалась достижением клинического АД менее 140 и 90 мм рт. ст. через 3 месяца в 88,4% случаев [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сложившиеся в последние годы принципы лечения АГ не утратили актуальности в период пандемии COVID-19. В случае получения позитивных результатов продолжающихся рандомизированных клинических исследований применения блокаторов РААС можно ожидать их включение в схемы специфического лечения COVID-19. На протяжении нескольких десятилетий происходило снижение целевых уровней АД у больных АГ, и эта тенденция может продолжиться в будущем при параллельном развитии средств фармакотерапии.



Поступила / Received: 09.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised: 01.02.2021
Принята в печать / Accepted: 04.02.2021

Список литературы / References

- Du Toit A. Outbreak of a Novel Coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(3):123. doi: 10.1038/s41579-020-0332-0.
- Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W. et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L. et al. Prevalence and Impact of Cardiovascular Metabolic Diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ.V, Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Esler M, Esler D. Can Angiotensin Receptor-Blocking Drugs Perhaps Be Harmful in the COVID-19 Pandemic? *J Hypertens.* 2020;38(5):781–782. doi: 10.1097/HJH.0000000000002450.
- De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. European Society of Cardiology Council on Hypertension; 2020. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-aceinhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-aceinhibitors-and-ang).
- Trifirò G, Crisafulli S, Andò G, Racagni G, Drago F. Should Patients Receiving ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers Be Switched to Other Antihypertensive Drugs to Prevent or Improve Prognosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Drug Saf.* 2020;43(6):507–509. doi: 10.1007/s40264-020-00935-2.
- Kreutz R, Algharably E.A. E, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A. et al. Hypertension, the Renin-Angiotensin System, and the Risk of Lower Respiratory Tract Infections and Lung Injury: Implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688–1699. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *J Hypertens.* 2020;38(6):982–1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.
- Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020;26(5):370. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013.
- Cohen J.B., Hanff T.C., Bress A.P., South A.M. Relationship between ACE2 and Other Components of the Renin-Angiotensin System. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(7):44. doi: 10.1007/s11906-020-01048-y.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Ferrario C.M., Jessup J, Chappell M.C., Averill D.B., Brosnihan K.B., Tallant E.A. et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605–2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
- Brojakowska A., Narula J., Shimony R., Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction with Renin Angiotensin System: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(24):3085–3095. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.028.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. et al. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
- Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
- Guan WJ., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Al-Baadani A.M., Elzein F.E., Alhemaydi S.A., Khan O.A., Albenmoussa A.H., Idrees M.M. Characteristics and Outcome of Viral Pneumonia Caused by Influenza and Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Infections: A 4-Year Experience from a Tertiary Care Center. *Ann Thorac Med.* 2019;14(3):179–185. doi: 10.4103/atm.ATM_179_18.
- Wang Z., Chen Z., Zhang L., Wang X., Hao G., Zhang Z. et al. Status of Hypertension in China: Results from the China Hypertension Survey, 2012–2015. *Circulation.* 2018;137(22):2344–2356. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- Omar M.B. COVID-19 and the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE2): Areas for Research. *Heart Lung.* 2020;49(4):351. doi: 10.1016/j.hrtlung.2020.04.012.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Wu J.T., Leung K., Bushman M., Kishore N., Niehus R., de Salazar P.M. et al. Estimating Clinical Severity of COVID-19 from the Transmission Dynamics in Wuhan, China. *Nat Med.* 2020;26(4):506–510. doi: 10.1038/s41591-020-0822-7.
- Fosbøl E.L., Butt J.H., Østergaard L., Andersson C., Selmer C., Kragholm K. et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA.* 2020;324(2):168–177. doi: 10.1001/jama.2020.11301.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Meng J., Xiao G., Zhang J., He X., Ou M., Bi J. et al. Renin–Angiotensin System Inhibitors Improve the Clinical Outcomes of COVID-19 Patients with Hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757–760. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200.
- Feng Y., Ling Y., Bai T., Xie Y., Huang J., Li J. et al. COVID-19 with Different Severity: A Multi-Center Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1380–1388. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
- Li J., Wang X., Chen J., Zhang H., Deng A. Association of Renin–Angiotensin System Inhibitors with Severity or Risk of Death in Patients with Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):825–830. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
- Yang G., Tan Z., Zhou L., Yang M., Peng L., Liu J. et al. Effects of ARBs and ACEIs on Virus Infection, Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients with Hypertension: A Single Center Retrospective Study. *Hypertension.* 2020;76(1):51–58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.
- Zhang P., Zhu L., Cai J., Lei F., Qin J.J., Xie J. et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality among Patients with Hypertension Hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;26(12):1671–1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
- Grover A., Oberoi M. A Systematic Review and Meta-Analysis to Evaluate the Clinical Outcomes in COVID-19 Patients on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 7(2):148–157. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa064.
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Palmeri V., Colamesta V., La Torre G. Evaluation of Methodological Quality of Studies. *Senses Sci.* 2016;3(3):235–241. doi: 10.14616/sands-2016-3-235241.
- Mancia G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431–2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
- Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
- McEvoy J.W. Coronavirus (COVID-19) ACEi/ARB investigation (CORONACION). *U.S. National Library of Medicine.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330300>.
- Hôpitaux de Paris. ACE inhibitors or ARBs discontinuation in context of SARS-CoV-2 pandemic (ACORES-2). *U.S. National Library of Medicine.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329195>.
- University of Minnesota. Losartan for Patients with COVID-19 Not Requiring Hospitalization. *U.S. National Library of Medicine.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177>.
- Furuhashi M., Moniwa N., Mita T., Fuseya T., Ishimura S., Ohno K. et al. Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients

- May Be Increased by Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):15–21. doi: 10.1093/ajh/hpu086.
43. De Abajo F.J., Rodríguez-Martín S., Lerma V., Mejía-Abril G., Aguilar M., García-Luque A. et al. Use of Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19 Requiring Admission to Hospital: A Case-Population Study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705–1714. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
 44. Zen Z. Hypertension in Patients Hospitalized with COVID-19 (HT-COVID19). *U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318301>.
 45. Di Castelnuovo A. ACE Inhibitors, Angiotensin II Type-I Receptor Blockers and Severity of COVID-19 (CODIV-ACE). *U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318418>.
 46. University of Minnesota. Losartan for Patients with COVID-19 Requiring Hospitalization. *U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>.
 47. Li Y. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients with COVID-19. *U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686>.
 48. Ye R., Liu Z. ACE2 Exhibits Protective Effects against LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice by Inhibiting the LPS-TLR4 Pathway. *Exp Mol Pathol*. 2020;113:104350. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104350.
 49. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., Zhou Q., Twerenbold R., Haaf P. et al. SARS-CoV2: Should Inhibitors of the Renin-Angiotensin System Be Withdrawn in Patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1801–1803. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
 50. Dijkman R., Jebbink M.F., Deijns M., Milewska A., Pyrc K., Buelow E. et al. Replication-Dependent Downregulation of Cellular Angiotensin-Converting Enzyme 2 Protein Expression by Human Coronavirus NL63. *J Gen Virol*. 2012;93(Pt 9):1924–1929. doi: 10.1099/vi.0.043919-0.
 51. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J. et al. Clinical and Biochemical Indexes from 2019-nCoV Infected Patients Linked to Viral Loads and Lung Injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
 52. Dijkman R., Jebbink M.F., Deijns M., Milewska A., Pyrc K., Buelow E. et al. Replication-Dependent Downregulation of Cellular Angiotensin-Converting Enzyme 2 Protein Expression by Human Coronavirus NL63. *J Gen Virol*. 2012;93(Pt 9):1924–1929. doi: 10.1099/vi.0.043919-0.
 53. Gu H., Xie Z., Li T., Zhang S., Lai C., Zhu P. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibits Lung Injury Induced by Respiratory Syncytial Virus. *Sci Rep*. 2016;6:19840. doi: 10.1038/srep19840.
 54. Gao C., Cai Y., Zhang K., Zhou L., Zhang Y., Zhang X. et al. Association of Hypertension and Antihypertensive Treatment with COVID-19 Mortality: A Retrospective Observational Study. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2058–2066. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa433.
 55. Gurwitz D. Angiotensin Receptor Blockers as Tentative SARS-CoV-2 Therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537–540. doi: 10.1002/ddr.21656.
 56. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
 57. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S., Khalique Z., Gregson J., Newsome S. et al. Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy (TRED-HF): An Open-Label, Pilot, Randomised Trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
 58. Di Somma S. Importance of Rapid and Effective Reduction of Blood Pressure in Treating Hypertension for the Prevention of Cardiovascular Diseases: A Lesson from the VALUE Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2005;12(3):135–140. doi: 10.2165/00151642-200512030-00004.
 59. Lopes R.D., Macedo A.V.S., de Barros E. Silva P.G. M., Moll-Bernardes R.J., Dos Santos T.M. et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(3):254–264. doi: 10.1001/jama.2020.25864.
 60. Cohen J.B., Hanff T.C., William P., Sweitzer N., Rosado-Santander N.R., Medina C. et al. Continuation Versus Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients Admitted to Hospital with COVID-19: A Prospective, Randomised, Open-Label Trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):275–284. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0.
 61. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mente A., Hystad P. et al. Modifiable Risk Factors, Cardiovascular Disease, and Mortality in 155 722 Individuals from 21 High-Income, Middle-Income, and Low-Income Countries (PURE): A Prospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10226):795–808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
 62. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e217–e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
 63. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 64. Whelton S.P., McEvoy J.W., Shaw L., Psaty B.M., Lima J.A. C., Budoff M. et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level with Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1011–1018. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1731.
 65. Chalmers J., Arima H., Woodward M., Mancia G., Poulter N., Hirakawa Y. et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
 66. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21–30. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10170.
 67. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Combined Therapy of Arterial Hypertension with a Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATELSTVO (Proof) Study. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(9):21–30. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2018.9.10170.
 68. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Троицкая Е.А., Колесникова И.А., Маркова М.А. Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин – рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3805. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3805.
 69. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Троицкая Е.А., Колесникова И.А., Маркова М.А. Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine – A Rational and Safe Choice for Blood Pressure Control in Actual Clinical Setting: Data of an Observational Program DOKAZATELSTVO. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3805. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3805.

Информация об авторе:

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kanorskysg@mail.ru

Information about the author:

Sergey G. Kanorskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Therapy № 2, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kanorskysg@mail.ru

Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19

Н.В. Пизова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Н.А. Пизов¹, ORCID: 0000-0002-3009-3020

А.В. Пизов², ORCID: 0000-0002-0522-675X

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Резюме

Новое коронавирусное заболевание 2019 г. уже более года распространяется по всему миру с высоким риском заражения и смертности. У лиц, выживших после COVID-19, могут развиваться различные последствия и осложнения, которые длятся от нескольких недель до нескольких месяцев после первоначального выздоровления, затрагивая разные органы и системы. Различные последствия и осложнения у лиц, переболевших COVID-19, могут встречаться не только во взрослом и пожилом возрасте, но и у молодых людей. В настоящее время в доступной литературе описан широкий спектр неврологических проявлений COVID-19. Представлены частота встречаемости отдельных неврологических симптомов, синдромов и нозологических форм у лиц как в острый период заболевания COVID-19, так и в кратко- и долгосрочном периодах наблюдения за этими пациентами. В статье углубленно рассмотрены когнитивные нарушения, возникающие у лиц, перенесших коронавирусное заболевание. Представлены данные о распространенности когнитивных нарушений в различных регионах и в различные периоды заболевания. Описаны основные возможные патофизиологические процессы и факторы риска развития когнитивных нарушений при COVID-19. Рассмотрены возможные пути медикаментозной и немедикаментозной реабилитации пациентов с когнитивными нарушениями при коронавирусной инфекции, что является новой проблемой современной медицины. Также уделено внимание нейропротекции как одному из направлений терапии.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, когнитивные нарушения, медикаментозная и немедикаментозная реабилитация, цитиколин, нейропротекция

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(4):69–77. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-69-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive impairment in COVID-19 survivors

Nataliia V. Pizova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov¹, ORCID: 0000-0002-3009-3020

Aleksandr V. Pizov², ORCID: 0000-0002-0522-675X

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

A new 2019 coronavirus disease has been spreading worldwide for more than a year, with a high risk of infection and death. Various sequelae and complications can develop in COVID-19 survivors, lasting from several weeks to several months after initial recovery, affecting different organs and systems. Various sequelae and complications can occur in COVID-19 survivors not only in adults and the elderly, but also in young people. A wide range of neurological manifestations of COVID-19 are now described in the available literature. The incidence of selected neurological symptoms, syndromes and nosological forms in individuals both in the acute period of COVID-19 disease and in the short- and long-term follow-up of these patients is presented. In this article, cognitive impairments occurring in individuals who have had coronavirus disease are discussed in depth. Data on the prevalence of cognitive impairment in different regions and at different periods of the disease are presented. The main possible pathophysiological processes and risk factors for the development of cognitive impairment in COVID-19 are described. Possible ways of drug and non-drug rehabilitation of patients with cognitive impairment in coronavirus infection that is a new problem of modern medicine are considered. Attention is also paid to neuroprotection as one of the therapy areas.

Keywords: coronavirus disease, cognitive impairment, drug and non-drug rehabilitation, citicoline, neuroprotection

For citation: Pizova N.V., Pizov N.A., Pizov A.V. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):69–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-69-77.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Новое коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), вызванное тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), быстро распространилось по всему миру [1]. SARS-CoV-2 был обнаружен в Китае в декабре 2019 г. С тех пор за год во всем мире более 90 млн человек были инфицированы и более 2 млн умерли от COVID-19 [2].

После перенесенного COVID-19 возможно развитие различных последствий и осложнений, которые длятся от нескольких недель до нескольких месяцев после первоначального выздоровления. У все большего числа молодых, ранее здоровых людей, не нуждающихся в госпитализации, симптомы продолжают проявляться спустя месяцы после легких случаев COVID-19 [1, 3, 4]. По результатам исследования, проведенного в Италии, среди пациентов в возрасте 18 лет и старше ($n = 185$), поступивших в университетскую больницу Сан-Рафаэле с 25 февраля 2020 г. с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, когнитивные нарушения выявлялись у 1/4 пациентов, несмотря на отсутствие в анамнезе когнитивных расстройств [5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

К настоящему времени существует множество наблюдений, которые описывают широкий спектр неврологических проявлений COVID-19 [6–9]. Обычно сообщаемые симптомы включают тяжелую и изнурительную усталость, одышку, головные боли, мышечные и/или суставные боли, «мозговой туман», снижение памяти, ощущение давления в груди, сердцебиение, тошноту, резкие перепады настроения в сочетании с непереносимостью физических упражнений [1, 3, 4, 10]. Это неудивительно, поскольку многие из указанных симптомов широко наблюдались после множества других вирусных и невирусных инфекций [11]. По данным одного из последних метаанализов, в общей сложности выявлено 55 симптомов, сохраняющихся у лиц после перенесенной острой коронавирусной инфекции. Пятью наиболее частыми проявлениями были утомляемость (58%, 95% ДИ: 42–73), головная боль (44%, 95% ДИ: 13–78), нарушение внимания (27%, 95% ДИ: 19–36), выпадение волос (25%, 95% ДИ: 17–34) и одышка (24%, 95% ДИ: 14–36) [12].

Как было обнаружено с SARS-Cov-1 и MERS, не все пациенты с инфекцией SARS-Cov-2, выписанные из больницы, вернутся к 100%-м исходным эмоциональной и нейрокогнитивной функциям [13]. У 1/3 пациентов на момент выписки наблюдаются когнитивные и двигательные нарушения [14]. Это особенно актуально, поскольку в целом COVID-19 наиболее серьезно поражает пожилых людей [15]. Тот факт, что системное воспаление, как было показано, способствует снижению когнитивных функций и развитию нейродегенеративных заболеваний, делает возможным развитие данных процессов у выживших после COVID-19 в последующие годы [16, 17].

В одной из последних работ показано, что среди 87 пациентов (62 мужчины, средний возраст $67,23 \pm 12,89$ года) после COVID-19 у 80% имелся нейропсихологический дефицит по данным MoCA и MMSE, при этом когнитивные нарушения коррелировали с возрастом пациентов [18]. В другом исследовании у 46 из 57 пациентов (81%) выявлялись когнитивные нарушения, причем больше всего пострадали внимание и исполнительные функции [19].

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ COVID-19

Наиболее частым клиническим проявлением COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [20], что наряду с нарушенной дыхательной функцией легких тесно связано с последующим снижением когнитивных функций, качества жизни и часто может сохраняться месяцы и годы после выписки из больницы [21, 22]. У большинства пациентов с тяжелым ОРДС, ключевым признаком тяжелого заболевания COVID-19, в течение 1 года наблюдаются нарушения памяти, внимания, концентрации или скорости мыслительных процессов [23]. У лиц, переживших ОРДС, когнитивные нарушения наблюдались в 70–100% при выписке из больницы, в 46–80% в течение 1 года и в 20% в течение 5 лет [24, 25]. Нейрокогнитивное тестирование выживших после ОРДС через 2 года наблюдения выявляет остаточные эмоциональные и когнитивные расстройства почти у половины пациентов [26].

Поражение сосудов головного мозга становится серьезным осложнением тяжелой формы COVID-19 [27]. Это может вызвать длительное повреждение головного мозга и увеличить риск инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. В отличие от SARS и MERS, пациенты с COVID-19 подвержены значительно большему риску развития острых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На сегодняшний день различные исследования показывают, что от ССЗ страдают 2–6% госпитализированных пациентов с COVID-19 (см. обзор [28]). Так, в испанской когорте у 23 из 1 683 пациентов (1,4%) развились ССЗ, при этом церебральная ишемия составляла 74%, а внутричерепное кровоизлияние (ВМК) – 23% случаев [29]. Острые ССЗ были диагностированы у 77% из 56 пациентов, поступивших в неврологическое отделение Италии [30]. В недавнем обзоре 153 случаев COVID-19 с неврологическими и/или психическими расстройствами в масштабах Великобритании у большинства пациентов (62% из 125 пациентов) были цереброваскулярные события, среди которых 74% имели ишемический инсульт, 12% – ВМК и 1% – васкулит ЦНС [31]. Также сообщалось об инсульте у молодых людей с COVID-19 [32].

Ишемическое поражение головного мозга является определяющим патологическим процессом при сосудистой деменции (СД), а инсульт – основным фактором риска ее развития [33, 34]. Тромбоэмболическая окклюзия церебральных сосудов как серьезное осложнение

ДВС-синдрома может вызывать широкий спектр неврологических нарушений, включая когнитивные нарушения или деменцию. По различным оценкам единичные или множественные инфаркты в результате тромбоэмболии, поражающей мозговые артерии, вызывают примерно 20% случаев деменции, связанных с инсультом [35]. Заболевания мелких сосудов составляет около 20% всех инсультов [36] и около 80% случаев деменции, связанной с инсультом [35], являясь наиболее частой причиной сосудистых когнитивных нарушений.

Вирусные инфекции распространены, и известно, что некоторые из них поражают ЦНС, вызывая нейропсихиатрические синдромы, когнитивные, аффективные, поведенческие нарушения [37–39]. Предполагаемый нейротропизм SARS-CoV-2 может повлечь за собой нейрокогнитивные последствия COVID-19 [40]. Недавнее патологоанатомическое исследование выявило SARS-CoV-2 в нервных и капиллярных эндотелиальных клетках лобной доли пациента с COVID-19 [41], что подтверждает прямое воздействие SARS-CoV-2. Исследования других коронавирусов сообщили о наличии РНК SARS-CoV и MERS-CoV в тканях мозга, особенно в нейронах [42–45].

Сочетание вирусной нейроинвазии и последствий системных иммунных ответов может способствовать неврологическим проявлениям COVID-19 [46]. Когнитивные последствия COVID-19 могут быть связаны с прямой вирусной патогенностью или с иммунными механизмами [40]. При обследовании 29 пациентов ($47,0 \pm 10,54$ года, 18 мужчин и 11 женщин) и 29 здоровых людей контрольной группы ($42,48 \pm 6,94$ года, 12 мужчин и 17 женщин) было показано, что когнитивные нарушения существуют у пациентов, переболевших COVID-19, и могут быть связаны с лежащими в основе воспалительными процессами [47].

Согласно литературным данным, возможные патофизиологические процессы и факторы риска, общие для COVID-19 и деменции, следующие:

- 1) гипоксия и гипоперфузия головного мозга вследствие кардиореспираторного заболевания [48, 49] – гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга, диффузное поражение белого вещества;
- 2) коагулопатия с тромботической окклюзией сосудов головного мозга [50] – тромбоз церебральной артерии, диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
- 3) церебральные микрососудистые поражения и дисфункция эндотелия [51, 52] – эндотелиит, повреждение перicyтов, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нервно-сосудистая дисфункция, нарушение ауторегуляции;
- 4) нарушение функции ренин-ангиотензиновой системы [53–57];
- 5) энцефалит SARS-CoV-2 / постинфекционный энцефалит (редко) [28, 58–60] – вирусная нейроинвазия ЦНС через волокна обонятельного нерва или сосудистую сеть / постинфекционное иммунное повреждение ЦНС.

В большинстве случаев неврологические проявления COVID-19 могут возникать в результате сочетания вышеперечисленного [61]. Любой из этих механизмов или их

комбинация подвергают выживших после COVID-19 пациентов риску развития долгосрочных неврологических последствий либо могут усугублять ранее существовавшее неврологическое расстройство, либо инициировать развитие нового заболевания.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Восстановление пациентов с неврологическими проявлениями коронавирусной инфекции, в том числе перенесших инсульт, – проблема новая. И впервые столкнувшись с ней, медицинское сообщество еще не успело разработать конкретные методики и стандарты оказания помощи, позволяющие эффективно и безопасно восстанавливать нарушенные функции у пациентов с COVID-19 на каждом из этапов. Несомненно, система медицинской реабилитации должна быть комплексной и включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы [62].

Для восстановления нарушенных когнитивных функций применяется когнитивная реабилитация, включающая как мероприятия, направленные на восстановление пораженных когнитивных функций и улучшение когнитивной сферы в целом, так и компенсационные (адаптивные) стратегии, позволяющие выполнять задачи с применением сохранных функций [63]. Следовательно, огромное значение имеет комплексный подход с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов терапии. Лечение пациентов должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов и направленным на коррекцию факторов риска (курения, злоупотребления алкоголем, низкой физической активности, ожирения), лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний. Одним из направлений в лечении когнитивных нарушений является нейропротекция.

Нейропротекция – это любая стратегия или комбинация стратегий, которая препятствует повреждению ткани мозга или замедляет его, а также способствует восстановлению нейронов и их окружения [64]. Считается, что применение препаратов, способствующих нормализации обмена веществ в головном мозге, обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием, может иметь существенное значение в лечебной тактике [65, 66]. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, восстанавливающих функцию эндотелия (ингибитор АПФ с высокой тканевой специфичностью – периндоприл, статины), средств, улучшающих микроциркуляцию (например, пентоксифиллин), а также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови (прекращение курения, коррекция гиперлипидемии или гиперфибриногенемии).

Одним из наиболее перспективных нейропротекторов с позиции доказательной медицины является цитиколин – органическое вещество, которое относится к группе нуклеотидов – биомолекул, играющих важную роль

в клеточном метаболизме [67, 68]. Цитиколин восстанавливает поврежденные нейрональные мембраны, служит донором холина для синтеза ацетилхолина [69]. Цитиколин также угнетает синтез фосфолипазы A2, уменьшая накопление свободных жирных кислот, восстанавливает функционирование Na⁺/K⁺-АТФазы, усиливает активность антиоксидантных систем, препятствует процессам окислительного стресса и апоптоза, позитивно влияет на холинергическую передачу, модулирует дофамин- и глутаматергическую нейротрансмиссию. Помимо этого, цитиколин обладает выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулируя процессы нейро- и ангиогенеза [70]. Этот нейромедиатор также обладает нейропротекторным действием [71, 72]. Цитиколин повышает уровень серотонина, который, как предполагается, также способствует нейропротекторным эффектам [73]. Он снижает уровень глутамата. Этот нейротрансмиттер в основном за счет действия рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) отвечает за повреждение мозга во время ишемии [74]. Таким образом, цитиколин обладает нейропротекторными свойствами [73, 75, 76].

По данным различных клинических исследований, цитиколин обеспечивает статистически достоверное умеренное, но стабильное улучшение памяти, способствует уменьшению выраженности поведенческих нарушений у пациентов с когнитивными нарушениями различной этиологии [77–80]. M. Fioravanti et al. [81] цитиколин был признан эффективным лекарством с точки зрения его влияния на когнитивные функции. У пациентов с деменцией различного происхождения он замедлял прогрессирование заболевания во время наблюдения и улучшал их повседневное функционирование [82].

Одним из препаратов цитиколина на российском рынке является Нооцил. Нооцил выпускается в виде готового раствора для приема внутрь. Показанием к применению препарата является наличие когнитивных и поведенческих нарушений при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга¹. Имеются данные о положительном влиянии Нооцила при сосудистых заболеваниях головного мозга [83, 84]. Принимают препарат во время еды или между приемами пищи. Рекомендуются режим дозирования при когнитивных и поведенческих нарушениях, при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга 500–2 000 мг в день (5–10 мл 1–2 раза в день). Дозировка и длительность лечения зависят от тяжести симптомов заболевания.

Реабилитация – это междисциплинарное вмешательство, направленное на минимизацию инвалидности, восстановление функциональной независимости и улучшение способности выполнять повседневную деятельность [85]. В частности при COVID-19 цели заключаются в улучшении функциональных возможностей, повышении качества жизни, облегчении социальной реинтеграции после госпитализации, уменьшении утомляемости, одышки, агевзии, аносмии и анорексии, а также улучшении способности выполнять повседнев-

ную деятельность [86, 87]. Поэтому пациентам после выписки следует предлагать ранние реабилитационные мероприятия, чтобы свести к минимуму наиболее пагубные последствия COVID-19 [88, 89]. В процессе реабилитации необходимо принимать во внимание особенности заболевания с учетом индивидуальных потребностей. Каждая программа реабилитации должна учитывать сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на клиническое прогрессирование или способность выполнять повседневную деятельность [90]. Учитывая, что пациенты сообщали о длительных последствиях инфекции SARS-CoV-2 для ЦНС даже после выздоровления, указывая на наличие усталости, потерю концентрации внимания и памяти, головные боли [91, 92], необходимы вмешательства для лечения этих последствий. Стоит рекомендовать проводить обследование пациентов, перенесших COVID-19, особенно пожилого возраста, а также тех, кто после выписки из стационара предъявляет жалобы на усталость, снижение концентрации внимания и памяти, использовать активный мониторинг для последующего наблюдения и назначать не только медикаментозную, но и когнитивно-поведенческую терапию. Необходимо проводить тестирование на наличие депрессии и тревоги у таких пациентов [93], поскольку это может снижать реабилитационный потенциал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пандемия COVID-19 стала серьезной мировой проблемой после ее возникновения в декабре 2019 г. Несмотря на наиболее характерный симптом респираторного дистресса, у пациентов с COVID-19 также наблюдаются неврологические проявления. Растущее число сообщений о пациентах с COVID-19 с неврологическими проблемами вызывает обоснованные опасения, что SARS-CoV-2 является новым нейрпатогеном, который остается недостаточно диагностированным. COVID-19 может вызвать острые и хронические неврологические проблемы, в т. ч. когнитивные нарушения, которые могут развиваться в различные сроки от момента заболевания и сохраняться неопределенное время. Следует отметить, что неврологические проявления новой коронавирусной инфекции изучены не до конца и требуют тщательного анализа. Неизвестно, будут ли они носить краткосрочный характер или могут трансформироваться в хронические заболевания. Неясно также, как быстро возможно восстановление поврежденного вещества мозга, какие последствия может таить в себе иммунная система человека после перенесенной новой вирусной инфекции. Необходимо осуществлять динамическое наблюдение за выздоровевшими пациентами и учитывать информацию о перенесенной инфекции COVID-19 при анкетировании больных с неврологической патологией.



Поступила / Received 25.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

¹ Нооцил – инструкция по применению. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/noocyl_15252/.

- Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent Symptoms 3 Months after a SARS-CoV-2 Infection: the Post-COVID-19 Syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542–2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
- Roser M., Ritchie H., Ortiz-Ospina E., Hasell J. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*. OurWorldInData.org; 2020. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
- Sigfrid L., Cevik M., Jesudason E., Lim W.S., Rello J., Amuasi J. et al. What Is the Recovery Rate and Risk of Long-Term Consequences Following a Diagnosis of COVID-19? A Harmonised, Global Longitudinal Observational Study Protocol. *BMJ Open.* 2021;11(3):e043887. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043887.
- De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C., Benedetti F., Roveri L., Mazza M.G. et al. Residual Clinical Damage after COVID-19: A Retrospective and Prospective Observational Cohort Study. *PLoS One.* 2020;15(10):e0239570. doi: 10.1371/journal.pone.0239570.
- Pleasure S.J., Green A.J., Josephson S.A. The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):679–680. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1065.
- Liu K., Pan M., Xiao Z., Xu X. Neurological Manifestations of the Coronavirus (SARS-CoV-2) Pandemic 2019–2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(6):669–670. doi: 10.1136/jnnp-2020-323177.
- Ogier M., Andéol G., Sagui E., Dal Bo G. How to Detect and Track Chronic Neurologic Sequelae of COVID-19? Use of Auditory Brainstem Responses and Neuroimaging for Long-Term Patient Follow-Up. *Brain Behav Immun Health.* 2020;5:100081. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100081.
- Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic Complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1549.e3–1549.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024.
- Rayner C., Lokugamage A., Molokhia M. Covid-19: Prolonged and Relapsing Course of Illness Has Implications for Returning Workers. *The BMJ Opinion.* 2020. Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>.
- Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-Viral Fatigue and COVID-19: Lessons from Past Epidemics. *Fatigue.* 2020;8(2):61–69. doi: 10.1080/21641846.20.201778227.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and meta-Analysis. *medRxiv.* 2021:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
- Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are We Facing a Crashing Wave of Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric Symptoms and potential Immunologic Mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34–39. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
- Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-Term Cognitive Impairment and Functional Disability among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553.
- Widmann C.N., Heneka M.T. Long-Term Cerebral Consequences of Sepsis. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):630–636. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70017-1.
- Alemanno F., Houdayer E., Parma A., Spina A., Del Forno A., Scatolini A. et al. COVID-19 Cognitive Deficits after Respiratory Assistance in the Subacute Phase: A COVID-Rehabilitation Unit Experience. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590.
- Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M. Frequency and Profile of Objective Cognitive Deficits in Hospitalized Patients Recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology.* 2021;1–6. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8.
- Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., Villamizar-Pena R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. et al. Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Girard T.D., Thompson J.L., Pandharipande P.P., Brummel N.E., Jackson J.C., Patel M.B. et al. Clinical Phenotypes of Delirium during Critical Illness and Severity of Subsequent long-Term Cognitive Impairment: A Prospective Cohort Study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):213–222. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6.
- Sasanejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-Term Cognitive Impairment after Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review of Clinical Impact and Pathophysiological Mechanisms. *Crit Care.* 2019;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z.
- Hopkins R.O., Weaver L.K., Pope D., Orme J.F. Jr., Bigler E.D., Larson-Loehr V. Neuropsychological Sequelae and Impaired Health Status in Survivors of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):50–56. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9708059.
- Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., Hopkins R.O., Rice T.W., Bienvenu O.J. et al. Recovery and Outcomes after the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Patients and Their Family Caregivers. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):725–738. doi: 10.1007/s00134-016-4321-8.
- Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K., Ely E.W., Jackson J.C., Hopkins R.O. Cognitive Dysfunction in ICU Patients: Risk Factors, Predictors, and Rehabilitation Interventions. *Crit Care Med.* 2013;41(9 Suppl 1):S81–S98. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16946.
- Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., Parkinson R.B., Chan K.J., Orme J.F. Two-Year Cognitive, Emotional, and Quality-of-Life Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):340–347. doi: 10.1164/rccm.200406-763OC.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Соколов М.А., Измайлов И.А., Тарамакин Р.Б. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. *Медицинский совет.* 2020;(8):18–25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25.
- Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological Associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
- Hernández-Fernández F., Sandoval Valencia H., Barbella-Aponte R.A., Collado-Jiménez R., Ayo-Martín O., Barrena C. et al. Cerebrovascular Disease in Patients with COVID-19: Neuroimaging, Histological and Clinical Description. *Brain.* 2020;143(10):3089–3103. doi: 10.1093/brain/awaa239.
- Benussi A., Pilotto A., Premi E., Libri I., Giunta M., Agosti C. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Inpatients with Neurologic Disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology.* 2020;95(7):e910–e920. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848.
- Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L. et al. Neurological and Neuropsychiatric Complications of COVID-19 in 153 Patients: A UK-Wide Surveillance Study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875–882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
- Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Incidence and Prevalence of Dementia Associated with Transient Ischaemic Attack and Stroke: Analysis of the Population-Based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):248–258. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-5.
- Mijajlović M.D., Pavlović A., Brainin M., Heiss W.D., Quinn T.J., Ihle-Hansen H.B. et al. Post-Stroke Dementia – A Comprehensive Review. *BMC Med.* 2017;15(1):11. doi: 10.1186/s12916-017-0779-7.
- Staekenborg S.S., van Straaten E.C.W., van der Flier W.M., Lane R., Barkhof F., Scheltens P. Small Vessel versus Large Vessel Vascular Dementia: Risk Factors and MRI Findings. *J Neurol.* 2008;255(11):1644–1651. doi: 10.1007/s00415-008-0944-1.
- Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparable Studies of the Incidence of Stroke and Its Pathological Types: Results from an International Collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke.* 1997;28(3):491–499. doi: 10.1161/01.str.28.3.491.
- Arciniegas D.B., Anderson C.A. Viral Encephalitis: Neuropsychiatric and Neurobehavioral Aspects. *Curr Psychiatry Rep.* 2004;6(5):372–379. doi: 10.1007/s11920-004-0024-x.
- Dubé B., Benton T., Cruess D.G., Evans D.L. Neuropsychiatric Manifestations of HIV Infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(4):237–246. Available at: <http://jpn.ca/vol30-issue4/30-4-237/>.
- Hinkin C.H., Castellon S.A., Atkinson J.H., Goodkin K. Neuropsychiatric Aspects of HIV Infection among Older Adults. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(Suppl 1):S44–S52. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00446-2.
- Natoli S., Oliveira V., Calabresi P., Maia L.F., Pisani A. Does SARS-CoV-2 Invade the Brain? Translational Lessons from Animal Models. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1764–1773. doi: 10.1111/ene.14277.
- Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J. et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699–702. doi: 10.1002/jmv.25915.
- Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple Organ Infection and the Pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.
- Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J Virol.* 2000;74(19):8913–8921. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.
- Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Associated Coronavirus (SARS-CoV) in SARS Patients: Implications for Pathogenesis and Virus Transmission Pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622–630. doi: 10.1002/path.1560.

45. Xu J., Zhong S., Liu J., Li L., Li Y., Wu X. et al. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in the Brain: Potential Role of the Chemokine Mig in Pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1089–1096. doi: 10.1086/444461.
46. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
47. Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H. et al. The Landscape of Cognitive Function in Recovered COVID-19 Patients. *J Psychiatr Res.* 2020;129:98–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
48. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S. et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989–992. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
49. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., Taccone F.S. et al. Early Postmortem Brain MRI Findings in COVID-19 Non-Survivors. *Neurology.* 2020;95(14):e2016–e2027. doi: 10.1212/WNL.00000000000010116.
50. Reddy S.T., Garg T., Shah C., Nascimento F.A., Imran R., Kan P. et al. Cerebrovascular Disease in Patients with COVID-19: A Review of the Literature and Case Series. *Case Rep Neurol.* 2020;12(2):199–209. doi: 10.1159/000508958.
51. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the Vasculature Unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
52. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
53. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. doi: 10.1038/nm1267.
54. Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfefferle S., Steffen I., Muench M.O. et al. Differential Downregulation of ACE2 by the Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63. *J Virol.* 2010;84(2):1198–1205. doi: 10.1128/JVI.01248-09.
55. Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., Osawa Y., Tokunaga K., Sata T. et al. Modulation of TNF- α -Converting Enzyme by the Spike Protein of SARS-CoV and ACE2 Induces TNF- α Production and Facilitates Viral Entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(22):7809–7814. doi: 10.1073/pnas.0711241105.
56. Zoufaly A., Poglitsch M., Aberle J.H., Hoepfer W., Seitz T., Trautmann M. et al. Human Recombinant Soluble ACE2 in Severe COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1154–1158. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30418-5.
57. Abd El-Aziz T.M., Al-Sabi A., Stockand J.D. Human Recombinant Soluble ACE2 (hrsACE2) Shows Promise for Treating Severe COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):258. doi: 10.1038/s41392-020-00374-6.
58. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M., Yilmaz A., Lindh M., Nilsson S. et al. Neurochemical Evidence of Astrocytic and Neuronal Injury Commonly Found in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(12):e1754–e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111.
59. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Sperhake J.P., Schröder A.S., Edler C. et al. Neuropathology of Patients with COVID-19 in Germany: A Post-Mortem Case Series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919–929. doi: 10.1016/S1473-4422(20)30308-2.
60. Song E., Zhang C., Israelow B., Lu-Culligan A., Prado A.V., Skriabine S. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in Human and Mouse Brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e2020135. doi: 10.1084/jem.2020135.
61. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and Long-Term Consequences of COVID-19 Infections for the Development of Neurological Disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
62. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Левин О.С., Хатькова С.Е., Хасанова Д.Р., Янишевский С.Н. и др. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Резолюция Совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(8–2):81–87. doi: 10.17116/jnevro202012008281.
63. Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):99–107. doi: 10.17116/jnevro202012011199.
64. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Synoptic Overview. *Stroke.* 2009;40:S111–S114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877.
65. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. 327 с.
66. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. Cholinesterase Inhibitors for Patients with Alzheimer's Disease: Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *BMJ.* 2005;331(7512):321–327. doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
67. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Ч. 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):10–19. Режим доступа: <http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/142>.
68. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. *CNS Drugs.* 2014;28(3):185–193. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.
69. Plataras C., Taskiris S., Angelogianni P. Effect of CDP-Choline on Brain Acetylcholinesterase and Na⁺/K⁺-ATPase in Adult Rats. *Clin Biochem.* 2000;33(5):351–357. doi: 10.1016/S0009-9120(00)00084-9.
70. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline Mechanisms and Clinical Efficacy in Cerebral Ischemia. *J Neurosci Res.* 2002;70(2):133–139. doi: 10.1002/jnr.10403.
71. Synoradzki K., Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients.* 2019;11(7):1569. doi: 10.3390/nu11071569.
72. Blusztajn J.K., Slack B.E., Mellott T.J. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients.* 2017;9(8):815. doi: doi.org/10.3390/nu9080815.
73. Roohi-Azizi M., Torkaman-Boutorabi A., Akhondzadeh S., Nejatisafa A.-A., Sadat-Shirazi M.-S., Zarrindast M.-R. Influence of Citicoline on Citalopram-Induced Antidepressant Activity in depressive-Like Symptoms in Male Mice. *Physiol. Behav.* 2018;195:151–157. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.08.002.
74. Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A., Sanchez V., Fernández-Tomé P., Leza J.C. et al. Neuroprotection Afforded by Prior Citicoline Administration in Experimental Brain Ischemia: Effects on Glutamate Transport. *Neurobiol Dis.* 2005;18(2):336–345. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.006.
75. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDP-Choline): Mechanisms of Action and Effects in Ischemic Brain Injury. *Neural Res.* 1995;17(4):281–284. doi: 10.1080/01616412.1995.11740327.
76. Babb S.M., Wald L.L., Cohen B.M., Villafuerte R.A., Gruber S.A., Yurgelun-Todd D.A., Renshaw P.F. Chronic Citicoline Increases Phosphodiesterases in the Brains of Healthy Older Subjects: An in vivo Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;161(3):248–254. doi: 10.1007/s00213-002-1045-y.
77. Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M., Putignano S., De Sarro G., Bruni A.C. The Role of Citicoline in Cognitive Impairment: Pharmacological Characteristics, Possible Advantages, and Doubts for an Old Drug with New Perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1421–1429. doi: 10.2147/CIA.S87886.
78. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S., Lieberman H.R., Wurtman R.J. Citicoline Improves Verbal Memory in Aging. *Arch Neurol.* 1996;53(5):441–448. doi: 10.1001/archneur.1996.00550050071026.
79. Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J., Paul R.H., Gordon N., Sweet L. Long-Term Citicoline (Cytidine Diphosphate Choline) Use in Patients with Vascular Dementia: Neuroimaging and Neuropsychological Outcomes. *Cereb Dis.* 2003;16(3):199–204. doi: 10.1159/000071116.
80. Bruce S.E., Werner K., Preston B.F., Baker L.M. Improvements in Concentration, Working Memory and Sustained Attention Following Consumption of a Natural Citicoline-Caffeine Beverage. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(8):1003–1007. doi: 10.3109/09637486.2014.940286.
81. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-Choline) for Cognitive and Behavioural Disturbances Associated with Chronic Cerebral Disorders in the Elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3.
82. Jasielski P., Piędel F., Piwek M., Rocka A., Petit V., Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113.
83. Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Остроумова Т.М., Ебзеева Е.Ю., Павлеева Е.Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. *Медицинский алфавит.* 2020;(2):15–19. doi: 10.33667/2078-5631-2020-2-15-19.
84. Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Головина О.В. Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина. *Медицинский алфавит.* 2020;(19):24–28. doi: 10.33667/2078-5631-2020-19-24-28.
85. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation after Critical Illness in People with COVID-19 Infection. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(6):470–474. doi: 10.1097/PHM.0000000000001443.
86. Murakami F.M., Yamaguti W.P., Onoue M.A., Mendes J.M., Pedrosa R.S., Maida A.L.V. et al. Functional Evolution of Critically Ill Patients Undergoing an Early Rehabilitation Protocol. *Rev Bras Ter Intensiv.* 2015;27(2):161–169. doi: 10.5935/0103-507X.20150028.
87. Jiménez-Pavón D., Carbonell-Baeza A., Lavie C.J. Physical Exercise as Therapy to Fight against the Mental and Physical Consequences of COVID-19 Quarantine: Special Focus in Older People. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):386–388. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.009.
88. Ceravolo M.G., de Sire A., Andrenelli E., Negrini F., Negrini S. Systematic Rapid "living" Review on Rehabilitation Needs Due to COVID-19: Update to March 31st, 2020. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(3):347–353. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06329-7.
89. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton B., Husain L. Management of Post-Acute Covid-19 in Primary Care. *BMJ.* 2020;370:m3026–m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
90. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P., Baker P., Cranley M., Dharm-Datta S. et al. The Stanford Hall Consensus Statement for Post COVID-19 Rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949–959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596.

91. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
92. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H. et al. Post-Discharge Persistent Symptoms and Health-Related Quality of Life

after Hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.

93. Пизова Н.В., Пизов А.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции. *Лечебное дело*. 2020;(1):82–88. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12197.

References

1. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent Symptoms 3 Months after a SARS-CoV-2 Infection: the Post-COVID-19 Syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542–2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
2. Roser M., Ritchie H., Ortiz-Ospina E., Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *OurWorldInData.org*. 2020. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Sigfrid L., Cevik M., Jesudason E., Lim W.S., Rello J., Amuasi J. et al. What Is the Recovery Rate and Risk of Long-Term Consequences Following a Diagnosis of COVID-19? A Harmonised, Global Longitudinal Observational Study Protocol. *BMJ Open*. 2021;11(3):e043887. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043887.
5. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C., Benedetti F., Roveri L., Mazza M.G. et al. Residual Clinical Damage after COVID-19: A Retrospective and Prospective Observational Cohort Study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239570. doi: 10.1371/journal.pone.0239570.
6. Pleasure S.J., Green A.J., Josephson S.A. The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):679–680. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1065.
7. Liu K., Pan M., Xiao Z., Xu X. Neurological Manifestations of the Coronavirus (SARS-CoV-2) Pandemic 2019–2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(6):669–670. doi: 10.1136/jnnp-2020-323177.
8. Ogier M., Andéol G., Sagui E., Dal Bo G. How to Detect and Track Chronic Neurologic Sequelae of COVID-19? Use of Auditory Brainstem Responses and Neuroimaging for Long-Term Patient Follow-Up. *Brain Behav Immun Health*. 2020;5:100081. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100081.
9. Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic Complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1549.e3–1549.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024.
10. Rayner C., Lokugamage A., Molokhia M. Covid-19: Prolonged and Relapsing Course of Illness Has Implications for Returning Workers. *The BMJ Opinion*. 2020. Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>.
11. Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-Viral Fatigue and COVID-19: Lessons from Past Epidemics. *Fatigue*. 2020;8(2):61–69. doi: 10.1080/21641846.2020.1778227.
12. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and meta-Analysis. *medRxiv*. 2021:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
13. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are We Facing a Crashing Wave of Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric Symptoms and potential Immunologic Mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34–39. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
14. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
15. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
16. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-Term Cognitive Impairment and Functional Disability among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553.
17. Widmann C.N., Heneka M.T. Long-Term Cerebral Consequences of Sepsis. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):630–636. doi: 10.1016/S1473-4422(14)70017-1.
18. Alemanno F., Houdayer E., Parma A., Spina A., Del Forno A., Scatolini A. et al. COVID-19 Cognitive Deficits after Respiratory Assistance in the Subacute Phase: A COVID-Rehabilitation Unit Experience. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590.
19. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M. Frequency and Profile of Objective Cognitive Deficits in Hospitalized Patients Recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021:1–6. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8.
20. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., Villamizar-Pena R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. et al. Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
21. Girard T.D., Thompson J.L., Pandharipande P.P., Brummel N.E., Jackson J.C., Patel M.B. et al. Clinical Phenotypes of Delirium during Critical Illness and Severity of Subsequent long-Term Cognitive Impairment: A Prospective Cohort Study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):213–222. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6.
22. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-Term Cognitive Impairment after Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review of Clinical Impact and Pathophysiological Mechanisms. *Crit Care*. 2019;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z.
23. Hopkins R.O., Weaver L.K., Pope D., Orme J.F. Jr., Bigler E.D., Larson-Loehr V. Neuropsychological Sequelae and Impaired Health Status in Survivors of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):50–56. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9708059.
24. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., Hopkins R.O., Rice T.W., Bienvenu O.J. et al. Recovery and Outcomes after the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Patients and Their Family Caregivers. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):725–738. doi: 10.1007/s00134-016-4321-8.
25. Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K., Ely E.W., Jackson J.C., Hopkins R.O. Cognitive Dysfunction in ICU Patients: Risk Factors, Predictors, and Rehabilitation Interventions. *Crit Care Med*. 2013;41(9 Suppl 1):S81–S98. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16946.
26. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., Parkinson R.B., Chan K.J., Orme J.F. Two-Year Cognitive, Emotional, and Quality-of-Life Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):340–347. doi: 10.1164/rccm.200406-7630C.
27. Pizova N.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Sokolov M.A., Izmaylov I.A., Taramakin R.B. Acute Cerebral Circulatory Disorders and Coronavirus Disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):18–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25.
28. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological Associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
29. Hernández-Fernández F., Sandoval Valencia H., Barbella-Aponte R.A., Collado-Jiménez R., Ayo-Martin O., Barrena C. et al. Cerebrovascular Disease in Patients with COVID-19: Neuroimaging, Histological and Clinical Description. *Brain*. 2020;143(10):3089–3103. doi: 10.1093/brain/awaa239.
30. Benussi A., Pilotto A., Premi E., Libri I., Giunta M., Agosti C. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Inpatients with Neurologic Disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*. 2020;95(7):e910–e920. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848.
31. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L. et al. Neurological and Neuropsychiatric Complications of COVID-19 in 153 Patients: A UK-Wide Surveillance Study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875–882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
32. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
33. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Incidence and Prevalence of Dementia Associated with Transient Ischaemic Attack and Stroke: Analysis of the Population-Based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):248–258. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
34. Mijajlović M.D., Pavlović A., Brainin M., Heiss W.D., Quinn T.J., Ihle-Hansen H.B. et al. Post-Stroke Dementia – A Comprehensive Review. *BMC Med*. 2017;15(1):11. doi: 10.1186/s12916-017-0779-7.
35. Staekenborg S.S., van Straaten E.C.W., van der Flier W.M., Lane R., Barkhof F., Scheltens P. Small Vessel versus Large Vessel Vascular Dementia: Risk Factors and MRI Findings. *J Neurol*. 2008;255(11):1644–1651. doi: 10.1007/s00415-008-0944-1.
36. Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparable Studies of the Incidence of Stroke and Its Pathological Types: Results from an International Collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*. 1997;28(3):491–499. doi: 10.1161/01.str.28.3.491.
37. Arciniegas D.B., Anderson C.A. Viral Encephalitis: Neuropsychiatric and Neurobehavioral Aspects. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(5):372–379. doi: 10.1007/s11920-004-0024-x.
38. Dubé B., Benton T., Cruess D.G., Evans D.L. Neuropsychiatric Manifestations of HIV Infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(4):237–246. Available at: <http://jpn.ca/vol30-issue4/30-4-237/>.
39. Hinkin C.H., Castellon S.A., Atkinson J.H., Goodkin K. Neuropsychiatric Aspects of HIV Infection among Older Adults. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(Suppl 1):S44–S52. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00446-2.

40. Natoli S., Oliveira V., Calabresi P., Maia L.F., Pisani A. Does SARS-CoV-2 Invade the Brain? Translational Lessons from Animal Models. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1764–1773. doi: 10.1111/ene.14277.
41. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J. et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699–702. doi: 10.1002/jmv.25915.
42. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple Organ Infection and the Pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.
43. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J Virol.* 2000;74(19):8913–8921. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.
44. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Associated Coronavirus (SARS-CoV) in SARS Patients: Implications for Pathogenesis and Virus Transmission Pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622–630. doi: 10.1002/path.1560.
45. Xu J., Zhong S., Liu J., Li L., Li Y., Wu X. et al. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in the Brain: Potential Role of the Chemokine Mig in Pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1089–1096. doi: 10.1086/444461.
46. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
47. Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H. et al. The Landscape of Cognitive Function in Recovered COVID-19 Patients. *J Psychiatr Res.* 2020;129:98–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
48. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S. et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989–992. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
49. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., Taccone F.S. et al. Early Postmortem Brain MRI Findings in COVID-19 Non-Survivors. *Neurology.* 2020;95(14):e2016–e2027. doi: 10.1212/WNL.00000000000010116.
50. Reddy S.T., Garg T., Shah C., Nascimento F.A., Imran R., Kan P. et al. Cerebrovascular Disease in Patients with COVID-19: A Review of the Literature and Case Series. *Case Rep Neurol.* 2020;12(2):199–209. doi: 10.1159/000508958.
51. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the Vasculature Unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
52. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
53. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. doi: 10.1038/nm1267.
54. Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfefferle S., Steffen I., Muench M.O. et al. Differential Downregulation of ACE2 by the Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63. *J Virol.* 2010;84(2):1198–1205. doi: 10.1128/JVI.01248-09.
55. Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., Osawa Y., Tokunaga K., Sata T. et al. Modulation of TNF- α -Converting Enzyme by the Spike Protein of SARS-CoV and ACE2 Induces TNF- α Production and Facilitates Viral Entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(22):7809–7814. doi: 10.1073/pnas.0711241105.
56. Zoufaly A., Poglitsch M., Aberle J.H., Hoepler W., Seitz T., Traugott M. et al. Human Recombinant Soluble ACE2 in Severe COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1154–1158. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30418-5.
57. Abd El-Aziz T.M., Al-Sabi A., Stockand J.D. Human Recombinant Soluble ACE2 (hrsACE2) Shows Promise for Treating Severe COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):258. doi: 10.1038/s41392-020-00374-6.
58. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M., Yilmaz A., Lindh M., Nilsson S. et al. Neurochemical Evidence of Astrocytic and Neuronal Injury Commonly Found in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(12):e1754–e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111.
59. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagemann C., Sperhake J.P., Schröder A.S., Edler C. et al. Neuropathology of Patients with COVID-19 in Germany: A Post-Mortem Case Series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919–929. doi: 10.1016/S1473-4422(20)30308-2.
60. Song E., Zhang C., Israelow B., Lu-Culligan A., Prado A.V., Skriabine S. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in Human and Mouse Brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135.
61. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and Long-Term Consequences of COVID-19 Infections for the Development of Neurological Disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
62. Ivanova G.E., Melnikova E.V., Levin O.S., Khatkova S.E., Khasanova D.R., Yanishevsky S.N. et al. Current Issues in the Rehabilitation of Stroke Patients against the Background of a New Coronavirus Infection (COVID-19). Resolution of the Council of Experts. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Special Issues).* 2020;120(8–2):81–87. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012008281.
63. Levin O.S., Bogolepova A.N. Poststroke Motor and Cognitive Impairments: Clinical Features and Current Approaches to Rehabilitation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):99–107. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012011199.
64. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Synoptic Overview. *Stroke.* 2009;40:S111–S114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877.
65. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral Ischemia.* Moscow: Meditsina; 2001. 327 p. (In Russ.).
66. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. Cholinesterase Inhibitors for Patients with Alzheimer's Disease: Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *BMJ.* 2005;331(7512):321–327. doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
67. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Neuroprotection in Cerebrovascular Diseases: Is It the Search for Life on Mars or a Promising Trend of Treatment? Part 2. Chronic Cerebrovascular Diseases. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015;9(3):10–19. (In Russ.) Available at: <http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/142>.
68. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. *CNS Drugs.* 2014;28(3):185–193. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.
69. Plataras C., Taskiris S., Angelogianni P. Effect of CDP-Choline on Brain Acetylcholinesterase and Na⁺/K⁺-ATPase in Adult Rats. *Clin Biochem.* 2000;33(5):351–357. doi: 10.1016/S0009-9120(00)00084-9.
70. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline Mechanisms and Clinical Efficacy in Cerebral Ischemia. *J Neurosci Res.* 2002;70(2):133–139. doi: 10.1002/jnr.10403.
71. Synoradzki K., Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients.* 2019;11(7):1569. doi: 10.3390/nu11071569.
72. Blusztajn J.K., Slack B.E., Mellott T.J. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients.* 2017;9(8):815. doi: doi.org/10.3390/nu9080815.
73. Roohi-Azizi M., Torkaman-Boutorabi A., Akhondzadeh S., Nejatisafa A.-A., Sadat-Shirazi M.-S., Zarrindast M.-R. Influence of Citicoline on Citalopram-Induced Antidepressant Activity in depressive-Like Symptoms in Male Mice. *Physiol. Behav.* 2018;195:151–157. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.08.002.
74. Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A., Sanchez V., Fernández-Tomé P., Leza J.C. et al. Neuroprotection Afforded by Prior Citicoline Administration in Experimental Brain Ischemia: Effects on Glutamate Transport. *Neurobiol Dis.* 2005;18(2):336–345. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.006.
75. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDP-Choline): Mechanisms of Action and Effects in Ischemic Brain Injury. *Neural Res.* 1995;17(4):281–284. doi: 10.1080/01616412.1995.11740327.
76. Babb S.M., Wald L.L., Cohen B.M., Villafuerte R.A., Gruber S.A., Yurgelun-Todd D.A., Renshaw P.F. Chronic Citicoline Increases Phosphodiesterases in the Brains of Healthy Older Subjects: An in vivo Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;161(3):248–254. doi: 10.1007/s00213-002-1045-y.
77. Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M., Putignano S., De Sarro G., Bruni A.C. The Role of Citicoline in Cognitive Impairment: Pharmacological Characteristics, Possible Advantages, and Doubts for an Old Drug with New Perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1421–1429. doi: 10.2147/CIA.S87886.
78. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S., Lieberman H.R., Wurtman R.J. Citicoline Improves Verbal Memory in Aging. *Arch Neurol.* 1996;53(5):441–448. doi: 10.1001/archneur.1996.00550050071026.
79. Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J., Paul R.H., Gordon N., Sweet L. Long-Term Citicoline (Cytidine Diphosphate Choline) Use in Patients with Vascular Dementia: Neuroimaging and Neuropsychological Outcomes. *Cereb Dis.* 2003;16(3):199–204. doi: 10.1159/000071116.
80. Bruce S.E., Werner K., Preston B.F., Baker L.M. Improvements in Concentration, Working Memory and Sustained Attention Following Consumption of a Natural Citicoline-Caffeine Beverage. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(8):1003–1007. doi: 10.3109/09637486.2014.940286.
81. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-Choline) for Cognitive and Behavioural Disturbances Associated with Chronic Cerebral Disorders in the Elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3.
82. Jasielski P., Piędel F., Piwek M., Rocka A., Petit V., Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113.
83. Ostroumova O.D., Alyautdinova I.A., Ostroumova T.M., Ebzeeva E.Yu., Pavleeva E.E. Choosing Optimal Cerebroprotection Strategy for Polymorbid Stroke Patient. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2020;(2):15–19. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2020-2-15-19.

84. Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Golovina O.V. Early Signs of Hypertension-Mediated Brain Damage: Case Report and Possibilities of Citicoline. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2020;1(19): 24–28. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2020-19-24-28.
85. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation after Critical Illness in People with COVID-19 Infection. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(6):470–474. doi: 10.1097/PHM.0000000000001443.
86. Murakami F.M., Yamaguti W.P., Onoue M.A., Mendes J.M., Pedrosa R.S., Maida A.L.V. et al. Functional Evolution of Critically Ill Patients Undergoing an Early Rehabilitation Protocol. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(2):161–169. doi: 10.5935/0103-507X.20150028.
87. Jiménez-Pavón D., Carbonell-Baeza A., Lavie C.J. Physical Exercise as Therapy to Fight against the Mental and Physical Consequences of COVID-19 Quarantine: Special Focus in Older People. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):386–388. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.009.
88. Ceravolo M.G., de Sire A., Andrenelli E., Negrini F., Negrini S. Systematic Rapid "living" Review on Rehabilitation Needs Due to COVID-19: Update to March 31st, 2020. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(3):347–353. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06329-7.
89. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton B., Husain L. Management of Post-Acute Covid-19 in Primary Care. *BMJ*. 2020;370:m3026–m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
90. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P., Baker P., Cranley M., Dharm-Datta S. et al. The Stanford Hall Consensus Statement for Post COVID-19 Rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949–959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596.
91. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
92. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-Discharge Persistent Symptoms and Health-Related Quality of Life after Hospitalization for COVID-19. *J Infect*. (In Russ.) 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
93. Pizova N.V., Pizov A.V. Depression and Post-traumatic Stress Disorder in Patients with COVID-19. *Lechebnoe delo = Medicine Business*. 2020;(1):82–88. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12197.

Информация об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Пизов Николай Александрович, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Information about the authors:

Natalia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия

А.А. Кулеш^{1✉}, ORCID: 0000-0001-6061-8118, aleksey.kulesh@gmail.com

Д.А. Демин², ORCID: 0000-0003-2670-4172, demin2404@mail.ru

О.И. Виноградов³, ORCID: 0000-0002-3847-9366, olvinog1975@gmail.com

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань); 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

³ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Резюме

В статье обсуждаются концепция эмболического инсульта из неустановленного источника и роль аорто-артериальной эмболии в его развитии. Подробно рассмотрены такие потенциальные причины эмболического криптогенного инсульта, как атероматоз аорты, нестенозирующий атеросклероз цервикальных артерий, каротидная сеть и интракраниальный атеросклероз. В рамках обсуждения каждой причины освещены вопросы эпидемиологии, патогенеза, а также современные подходы к диагностике и вторичной профилактике. Диагностический поиск представлен в виде алгоритма. Для выявления аорто-артериальных источников эмболии и определения их клинической значимости требуется развернутое обследование, включающее КТ-ангиографию с прицельной оценкой дуги аорты, чреспищеводную эхокардиографию, МРТ артериальной стенки и транскраниальную микроэмболодетекцию. При выполнении механической тромбэктомии целесообразно проводить гистологическое исследование тромбоза. С учетом того что атеросклероз, как правило, имеет системный характер, поиск возможной причины аорто-артериальной эмболии должен быть приоритетным направлением диагностики у пациентов с криптогенным инсультом и поражением других артерий (коронарных, нижних конечностей). В отношении вторичной профилактики криптогенного инсульта при наличии потенциальных источников аорто-артериальной эмболии применим принцип «чем эмбологичнее источник, тем агрессивнее профилактика». В арсенал вторичной профилактики входят такие стратегии, как строгий контроль сосудистых факторов риска, достижение целевого артериального давления, кратко- и среднесрочная двойная антитромбоцитарная терапия, а также интенсивная гиполипидемическая терапия. При развитии инсульта на фоне каротидной сети оправдана хирургическая профилактика, эффективность которой при нестенозирующем атеросклерозе требует скорейшей оценки в рандомизированных исследованиях. Каждая рассмотренная потенциальная причина криптогенного инсульта проиллюстрирована клиническим примером.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, ESUS, атерома дуги аорты, нестенозирующий атеросклероз, каротидная сеть, интракраниальный атеросклероз

Для цитирования: Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет.* 2021;(4):78–87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism

Aleksey A. Kulesh^{1✉}, ORCID: 0000-0001-6061-8118, aleksey.kulesh@gmail.com

Dmitry A. Demin², ORCID: 0000-0003-2670-4172, demin2404@mail.ru

Oleg I. Vinogradov³, ORCID: 0000-0002-3847-9366, olvinog1975@gmail.com

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan); 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia

³ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Abstract

The article discusses the concept of embolic stroke from an unspecified source and the role of aorto-arterial embolism in its development. Potential causes of embolic cryptogenic stroke such as aortic atheromatosis, non-stenotic atherosclerosis of the cervical arteries, carotid web and intracranial atherosclerosis are discussed in detail. The discussion of each cause covers epidemiology, pathogenesis, and current approaches to diagnosis and secondary prevention. The diagnostic search is presented in the form of an algorithm. To identify aorto-arterial sources of embolism and to determine their clinical significance, a comprehensive examination including CT angiography with targeted assessment of the aortic arch, transesophageal echocardiography, MRI of the arterial wall and transcranial Doppler is required. When mechanical thrombectomy is performed, histological examination of the thromboembolus is advisable. Given that atherosclerosis is usually systemic, the search for a possible cause of aorto-arterial embolism should be a diagnostic priority in patients with

cryptogenic stroke and other arterial (coronary, lower extremity) lesions. With regard to secondary prevention of cryptogenic stroke in the presence of potential sources of aorto-arterial embolism, the principle 'the more embologenic the source, the more aggressive the prevention' applies. The arsenal of secondary prevention includes strategies such as strict control of vascular risk factors, achieving target blood pressure, short- and medium-term dual antiplatelet therapy, and intensive hypolipidemic therapy. Surgical prophylaxis is warranted for stroke against a carotid background, the efficacy of which in non-stenotic atherosclerosis requires early evaluation in randomised trials. Each potential cause of cryptogenic stroke considered is illustrated by a clinical example.

Keywords: cryptogenic stroke, ESUS, aortic arch atheroma, non-stenotic atherosclerosis, carotid web, intracranial atherosclerosis

For citation: Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78–87. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Криптогенный инсульт (КИ) диагностируется в ситуации, когда этиология мозговой катастрофы осталась неизвестной, несмотря на проведение достаточного обследования [1], что имеет место у каждого 3–4-го пациента с ишемическим инсультом (ИИ) [2, 3]. Существенная гетерогенность подгруппы пациентов с КИ обусловлена отсутствием единых алгоритмов обследования и различной информативностью диагностических методов, доступных тому или иному медицинскому учреждению. Результаты исследований, проведенных в рамках концепции эмболического КИ, позволяют предположить, что простой алгоритмизации диагностического процесса недостаточно для выявления причины инсульта, и во многом успешность обследования определяется диагностической мощностью используемых методов [4]. В то же время подходы к вторичной профилактике при ИИ начинают все больше отвечать требованиям персонифицированной медицины и включают достаточно широкий спектр перспективных направлений, в числе которых эндоваскулярная окклюзия открытого овального окна [5], высокодозная гиполипидемическая терапия [6], использование двойной антитромбоцитарной и комбинированной антитромботической терапии [7, 8]. В рамках настоящей статьи мы задались целью осветить спектр потенциальных причин КИ, связанных с аорто-артериальным (супракардиальным) атеросклерозом и предоставить современную информацию по их диагностике и вторичной профилактике.

КОНЦЕПЦИЯ ESUS

В 2014 г. была сформулирована концепция эмболического инсульта из неустановленного источника (Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)) для пациентов с нелакунарными КИ, при которых эмболия являлась наиболее вероятным механизмом острого нарушения мозгового кровообращения [9]. Частота встречаемости ESUS колеблется от 9 до 25% и в среднем составляет 17% [10–12]. Для ESUS характерны: относительно молодой возраст (в среднем 65 лет), мужской пол, более редкая встре-

чаемость сосудистых факторов риска (по сравнению с не-ESUS пациентами), легкий неврологический дефицит (в среднем 5 баллов по шкале NIHSS) и высокий риск рецидива инсульта (в среднем 4,5% в год) [13–15]. Диагноз эмболического инсульта из неустановленного источника констатируют на основании следующих критериев:

1) наличие нелакунарного ишемического очага на КТ или МРТ (неподкорковый инфаркт $\leq 1,5$ см ($\leq 2,0$ см на DWI) в бассейне перфорантных артерий);

2) отсутствие экстра- или интракраниального инсульта-связанного стеноза церебральной артерии (с сужением просвета $\geq 50\%$);

3) отсутствие кардиальных источников высокого риска: фибрилляция предсердий, внутрисердечный тромб, протез клапана, опухоль сердца, митральный стеноз, недавний (< 4 нед.) инфаркт миокарда, фракция выброса левого желудочка $< 30\%$ или инфекционный эндокардит;

4) отсутствие иных причин инсульта: артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм, злоупотребление наркотиками [16].

Потенциальными причинами ESUS являются пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, предсердная кардиомиопатия (не связанная с фибрилляцией предсердий), эмбологенные атеросклеротические бляшки (АБ) с сужением просвета артерии менее 50%, атерома дуги аорты (АДА) и открытое овальное окно [4].

РОЛЬ АОРТО-АРТЕРИАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ В РАЗВИТИИ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА

Супракардиальный атеросклероз рассматривается в качестве важного источника эмболии у пациентов с ESUS. Эмбологенными могут быть: АДА (имеет место у 29% пациентов с ESUS), экстракраниальные каротидные (40%) и вертебральные (4%) нестенозирующие АБ, а также интракраниальный атеросклероз (ИКА) (13%) [17].

АТЕРОМАТОЗ АОРТЫ

АДА – важная потенциальная причина инсульта и маркер системного атеросклероза. В метаанализе X. Cui et al. (2014) атероматоз аорты повышал риск инсульта

почти в 4 раза ($OR = 3,93$), а наличие осложненной бляшки (толщиной ≥ 4 мм, с изъязвлением или мобильным компонентом) было ассоциировано с наиболее высокими рисками ($OR = 5,90$) [18]. При этом частота АДА ≥ 4 –5 мм по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) среди пациентов с КИ составляет 4,6–25,2%, что объясняет необходимость оценки аорты при поиске причин инсульта [19, 20].

Основной механизм развития ишемических событий у таких пациентов – аорто-артериальная эмболия (разрыв бляшки с тромбоэмболией или пассаж фрагментов атеромы). При этом источником эмболии могут быть не только восходящая аорта и дуга, но и проксимальный отдел нисходящей аорты из-за ретроградного кровотока во время диастолы (особенно при митральной недостаточности), что доказано при проведении 4D flow MPT [21, 22]. Важно отметить, что инсульты при АДА могут возникать не только спонтанно, но и во время медицинских манипуляций (кардиохирургические операции, чрескожные коронарные вмешательства и др.). Помимо инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА) возможна системная эмболизация в артерии конечностей и висцеральных органов, что наряду с паттерном MPT-изменений (поражение разных сосудистых бассейнов) сближает этот подтип инсульта с кардиоэмболией. Из-за этого фенотипического сходства в классификации CCS был выделен объединенный кардио-аортальный источник эмболии [23].

Традиционно золотым стандартом выявления АДА является ЧП-ЭхоКГ, однако к существенным недостаткам исследования относятся участок слепой зоны от воздуха в трахее, полуинвазивность метода и частая необходимость седации [24]. Мы считаем КТ-ангиографию (КТА) оптимальным методом диагностики атером аорты, так как это исследование позволяет верифицировать значимый супракардиальный атеросклероз на экстра- и интракраниальном уровнях (из недостатков – артефакты пульсации в восходящей аорте при отсутствии ЭКГ-синхронизации). Реже для выявления АДА выполняется MPT-исследование аорты. В случае кардиохирургических операций возможно применение эпиаортального УЗИ [25] (рис. 1).

К МР-особенностям инсультов на фоне осложненных АДА относятся мультитерриториальные инфаркты, частота которых в исследовании NAVIGATE-ESUS составила 21% (у пациентов без АДА – 13%). В случае одиночных инфарктов чаще вовлекается левый каротидный бассейн (54% против 32% в правой гемисфере), что связано с частым расположением атером дистальнее брахиоцефального ствола [26].

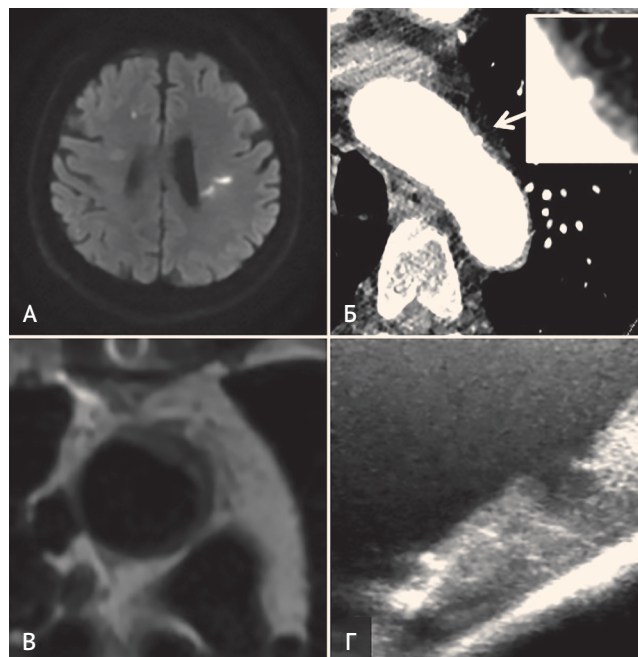
Оптимальная антитромботическая терапия у пациентов с АДА не определена, так как испытания нескольких стратегий (аспирин, двойная антитромбоцитарная терапия, варфарин) не выявили преимуществ какой-либо из них из-за недостаточной мощности исследований [27, 28]. Согласно текущим рекомендациям АНА/ASA (2014) по вторичной профилактике инсульта, пациентам с АДА рекомендовано назначение антиагрегантов и статинов [29]. В исследовании ARCH не было

продемонстрировано преимуществ комбинации аспирина и клопидогрела над варфарином, однако авторы предположили целесообразность краткосрочной (3 мес.) двойной антиагрегантной терапии с переходом на монотерапию клопидогрелем (табл.) [28].

НЕСТЕНОЗИРУЮЩИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Согласно критериям TOAST, причинным фактором атеротромботического инсульта является стеноз экстра-, интракраниальных артерий $\geq 50\%$ [1]. Однако интенсивно накапливаются данные, свидетельствующие, что причиной ESUS может быть стеноз $< 50\%$ при наличии АБ высокого риска – симптомный нестенозирующий (субстенозирующий) атеросклероз (CHCA). Так, в метаанализе J. Kamtchum-Tatuene et al. (2020) частота нестенозирующего атеросклероза с бляшками высокого риска составила 32,5% на ипсилатеральной по отношению к инсульту стороне и 4,6% – с противоположной стороны ($OR = 5,5$) [30]. В исследовании INTERSeCT (2020) у пациентов с ESUS нестенозирующие АБ в сонной артерии также наблюдались достоверно чаще на ипсилатеральной стороне (29% против 18,7%) [31]. В анализе исследования CAPIAS (2020) при КИ выявлена более высокая частота осложненных бляшек на стороне инфаркта головного мозга по сравнению с противоположной (31% против 12%) [32]. Таким образом, около 30% пациентов с ESUS имеют CHCA как вероятную причину ишемического события. Дополнительным поддерживающим фактором являются данные патогистологии тромбоэмболов, полученных при механической тромбэктомии (рис. 2), хотя результаты

- **Рисунок 1.** Атероматоз аорты
- **Figure 1.** Aortic atheromatosis



Пример паттерна острых инфарктов на DWI MPT (А) у пациента с атеромой дуги аорты, выявленной при проведении КТ-ангиографии (Б). Пример атеромы дуги аорты на МРТ аорты с ЭКГ-синхронизацией (В) и интраоперационном эпиаортальном УЗИ (Г) при выполнении кардиохирургической операции.

- **Таблица.** Основные направления вторичной профилактики
- **Table.** Main areas of secondary prevention

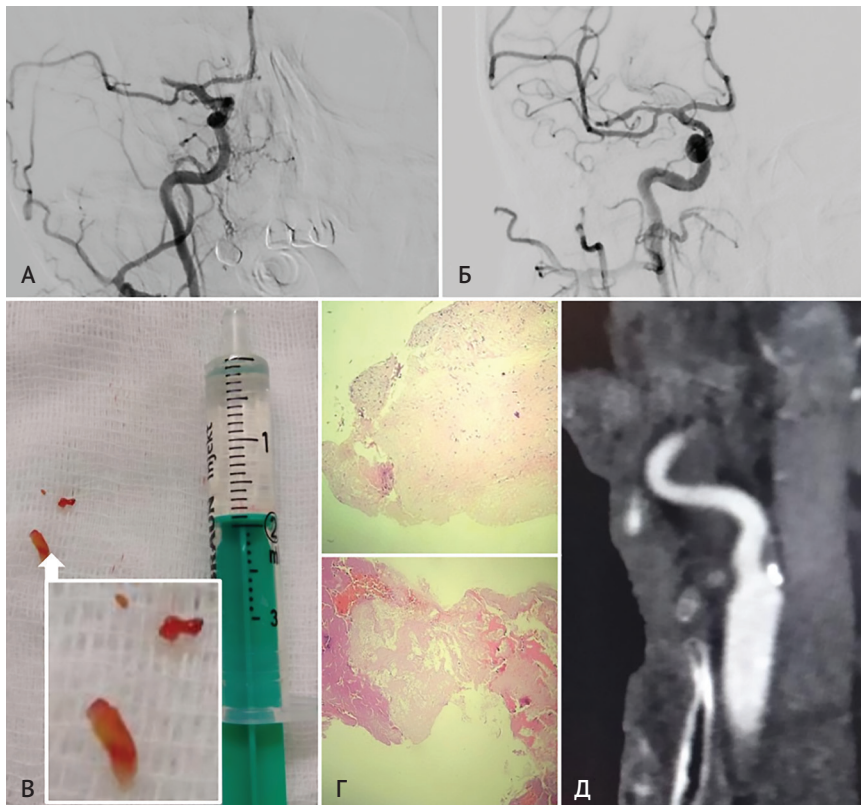
Направление профилактики	Потенциальная причина криптогенного инсульта		
	Атероматоз аорты	Нестенозирующий атеросклероз	Интракраниальный атеросклероз
Антитромботическая терапия	1. Аспирин + клопидогрел при малом ишемическом инсульте (NIHSS ≤ 3) или ТИА высокого риска (ABCD2 ≥ 4) длительностью до 3 мес. 2. Аспирин + тикагрелор при малом ишемическом инсульте (NIHSS ≤ 5) или ТИА высокого риска (ABCD2 ≥ 6) длительностью до 1 мес. 3. Аспирин или клопидогрел длительно		Аспирин + клопидогрел в течение 3 мес. с дальнейшим приемом одного антиагреганта длительно
Целевое АД	< 140/90 мм рт. ст. и < 130/80 мм рт. ст. при сахарном диабете и/или сопутствующей церебральной микроангиопатии		
Гиполипидемическая терапия	Концентрация липопротеинов низкой плотности < 1,4 ммоль/л и снижение не менее чем на 50% от исходного уровня, триглицериды < 1,7 ммоль/л		
Контроль сахарного диабета	HbA1C < 7% для большинства пациентов		
Немедикаментозная профилактика	Мультиформальная модификация образа жизни и факторов риска: физическая активность (3,5–7 ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин. ежедневно), здоровое питание, контроль веса, отказ от курения и злоупотребления алкоголем		
Хирургическая профилактика	Роль хирургических методов не определена (протезирование восходящей аорты, эндартерэктомия, имплантация стент-графта)	Хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование) может быть рассмотрено при доказательстве эмбологенности атеросклеротической бляшки и рецидиве инсульта на фоне оптимальной медикаментозной терапии	Стентирование может быть рассмотрено при рецидиве ишемического инсульта, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, особенно при преобладании гипоперфузионного механизма развития инсульта

Основные источники: Исследования: ECST, NASCET, VA309, WASID, SAMMPRIS, CHANCE, POINT, THALES, NAVIGATE-ESUS, RESPECT-ESUS
Рекомендации: АНА/АА (2014), АНА/АА (2019), ESC/EAS (2019), ESVS (2017), ESC/ESH (2018), ESC/EASD (2019)

исследований противоречивы. Так, в регистре STRIP атеротромботический инсульт и КИ имели одинаковую долю богатых тромбоцитами тромбозмболов (55,0% против 50,0%), что позволило предположить высокую распространенность CHCA как причины ESUS [33]. Однако в работе T. Voeckh-Behrens et al. показано, что состав тромбов при КИ более схож с таковым при кардиоэмболическом, чем при некардиоэмболическом инсульте [34].

Важно выявить не только факт наличия субстенотической АБ, но и определить признаки ее повышенного риска (уязвимости), к которым относятся: изъязвление (МРТ, КТА, УЗИ), кровоизлияния в бляшку (МРТ), разрыв фиброзной капсулы (МРТ, УЗИ), толщина АБ > 3 мм (МРТ, КТА, УЗИ), эхопрозрачная структура бляшки (УЗИ), богатое липидами ядро (МРТ), микроэмболические сигналы (транскраниальная микроэмболодетекция), неоваскуляризация (УЗИ с контрастом) и воспаление (ПЭТ) [35, 36]. Риск инсульта в зависимости от структуры субстенотической АБ продемонстрирован в метаанализе N. Singh et al. (2020), в котором частота повторного инсульта / ТИА при CHCA составила 2,6/100 пациенто-лет, однако при наличии внутривенного крово-

- **Рисунок 2.** Нестенозирующий атеросклероз сонных артерий
- **Figure 2.** Non-stenotic atherosclerosis of the carotid arteries



Мужчина, 70 лет, перенес ESUS с эмболией сегмента M2 правой средней мозговой артерии (А) в период подготовки к плановому коронарному шунтированию. В результате тромбозэкстракции восстановлен кровоток TICI III (Б), получен эмболический материал (В). Неврологический дефицит полностью регрессировал. Патогистологическое исследование эмбола позволило верифицировать фрагмент бляшки с тромбом (Г). Таким образом, ипсилатеральный стеноз внутренней сонной артерии 40% (Д) был признан симптомным, так как бляшек в восходящей аорте и интракраниальном русле выявлено не было. На 6-е сутки после тромбозэкстракции пациенту проведена симультанная операция – каротидная эндартерэктомия и коронарное шунтирование на работающем сердце. Наблюдение в течение двух лет не выявило повторных ишемических событий.

излияния этот показатель возрастал до 4,9/100 пациенто-лет [37]. Таким образом, парадигма значимости степени стеноза стала сдвигаться к парадигме тромбо- и эмбологенного потенциала конкретной бляшки, что стало возможным благодаря развитию методов визуализации. Согласно классификации CCS, наличие стеноза < 50% при изъязвлении/тромбозе АБ является критерием достоверного атеротромботического инсульта, а в классификации ASCOD рубрика А2 включает ипсилатеральный стеноз 30–50% в экстра- или интракраниальной артерии, кровоснабжающей зону ишемии [23, 38].

В случае верификации CHCA перед врачом встает сложный вопрос вторичной профилактики инсульта. Первостепенное значение имеет оптимальное медикаментозное лечение. К вариантам антитромботической терапии относятся: краткосрочная двойная антиагрегантная терапия при малом инсульте / ТИА (исследования CHANCE, POINT, THALES), аспирин в комбинации с ривароксабаном 2,5 мг 2 р/день (исследование COMPASS, однако недавний инсульт (< 1 мес.) являлся критерием исключения) и монотерапия антиагрегантом [17]. Преимуществ в долгосрочном применении прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) перед аспирином не выявлено (субанализ исследования NAVIGATE-ESUS) [39]. Также пациентам показана высокоинтенсивная терапия статинами, достижение целевого значения АД < 130/80 мм рт. ст., модификация образа жизни [39]. Текущие рекомендации АНА/ASA (2014) и ESVS (2017) не поддерживают каротидную реваскуляризацию при CHCA, так как объединенный анализ исследований ECST, NASCET и VA309 не выявил пользу каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) у пациентов с инсультом и стенозом менее 50% [29, 40, 41]. Однако очевидна необходимость дальнейших исследований для определения потенциальной пользы КЭАЭ или стентирования уязвимых бляшек, при которых риск повторных ишемических событий остается высоким. Так, в исследовании N. Altaf et al. у 4 из 22 пациентов (18%) с CHCA и кровоизлияниями в бляшку наблюдались повторные инсульты / ТИА при сроке наблюдения 2 года, несмотря на антиагрегантную терапию [42]. При этом в исследовании D. Kashiwazaki et al. (2019) продемонстрирован результат персонифицированного хирургического подхода, основанного на выявлении бляшек высокого риска. В группе из 16 пациентов с CHCA (в 12 случаях инсульт/ТИА развились на фоне антитромбоцитарной терапии) была выполнена КЭАЭ. Интраоперационно все АБ имели большое некротическое ядро или кровоизлияние с изъязвлением или разрывом фиброзной капсулы. За период наблюдения 38,5 ± 13,3 мес. новых ишемических событий зарегистрировано не было, у 1 пациента (6,3%) произошел периоперационный ИИ с полным регрессом симптомов в течение 30 дней [43]. Таким образом, хирургическое лечение CHCA требует дальнейшего изучения (табл.).

КАРОТИДНАЯ СЕТЬ

Каротидная сеть (Carotid Web, KC) представляет собой тонкую мембраноподобную полочку, расположенную

на задней стенке луковицы внутренней сонной артерии [44]. Аномалия рассматривается в качестве интимального варианта фиброзно-мышечной дисплазии [45]. Она не относится к каротидному атеросклерозу, но недостаточная осведомленность о данной проблеме и необходимость дифференциации с АБ побудили нас осветить данную патологию. Недооценка клинической значимости KC может быть связана с тем, что она вызывает стеноз < 50%, который традиционно не рассматривается в качестве причины инсульта [46].

KC наблюдается в 2,5–9% случаев на стороне инсульта или ТИА и в 5–10 раз реже с противоположной стороны [47, 48]. Она встречается у 9–37% молодых пациентов с КИ [44, 49, 50] и считается независимым фактором риска ИИ [51]. Тромбогенность KC обусловлена стазом крови дистальнее аномалии, способствующим образованию тромба и его эмболизации [45]. У пациентов с KC-ассоциированным ИИ часто наблюдается проксимальная окклюзия внутренней сонной артерии, что свидетельствует о высоком тромо- и эмбологенном потенциале аномалии [51].

Основным методом визуализации KC служит КТА. KC можно наблюдать в виде тонкого дефекта контрастирования вдоль задней стенки луковицы сонной артерии на косых сагиттальных срезах и, что наиболее важно, в виде перегородки на аксиальном срезе (рис. 3). KC следует отличать от одиночных мелких соединительнотканых выступов в проксимальной внутренней сонной артерии, незаметных в аксиальной проекции и наблюдаемых при КИ в 2,4% случаев. Хотя KC имеет уникальный радиологический паттерн, ее морфология (длина, толщина и угол наклона) варьируемы. KC может быть принята за диссекцию и АБ [45, 51, 52].

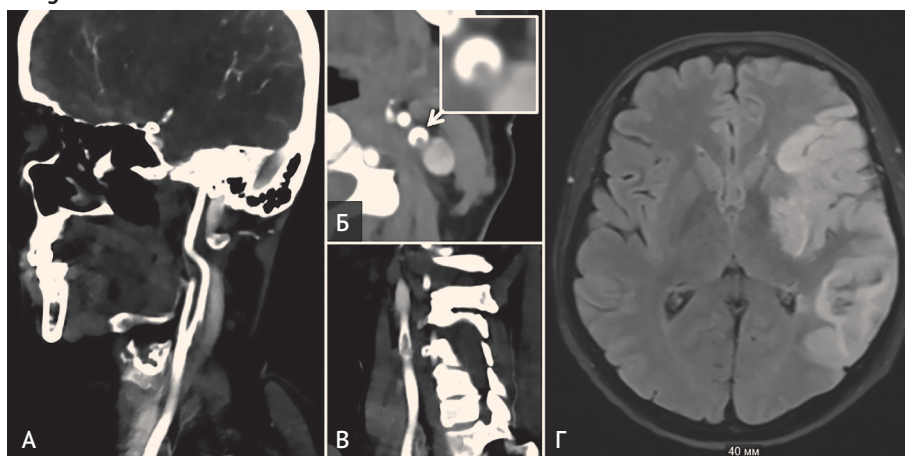
Оптимальная вторичная профилактика ИИ при KC неизвестна. Если механизм формирования тромба в зоне KC схож с таковым в ушке левого предсердия, могут быть эффективны антикоагулянты [44]. Пациенты с KC характеризуются высокой частотой рецидивов ИИ: 67% в течение 3 мес. [53] и 32% в течение 12 мес., несмотря на антитромботическую терапию, что свидетельствует о целесообразности хирургических методов вторичной профилактики (стентирование или каротидная эндартерэктомия) [54, 55].

ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Несмотря на то что наличие ИКА служит критерием исключения для постановки ESUS, на практике нестенозирующие АБ внутримозговых артерий могут не диагностироваться при использовании рутинных методов ангиовизуализации. Проходимость внутримозговых артерий, согласно критериям ESUS, определяется на основании селективной, МРТ/КТ-ангиографии или транскраниальной доплерографии [9].

Основными факторами риска ИКА выступают: пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром [56]. В Oxford Vascular Study показано, что у пациентов с ТИА или малым

● **Рисунок 3.** Каротидная сеть
● **Figure 3.** Carotid web



КТ-ангиография, демонстрирующая тромбированную КС (А, Б, В) у пациентки 47 лет с ишемическим инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии (Г). Ввиду увеличения размеров тромба и его истончения у основания выполнено стентирование внутренней сонной артерии.

ность АБ во внутримозговых артериях, по данным Vessel Wall Imaging MPT (VWI MPT), среди пациентов с острым/подострым ИИ без стенозов по МРА составляет 51%. «Виновные» АБ наблюдаются у половины пациентов с ИИ и ИКА со стенозом по МРА $< 50\%$. Накопление стенкой контраста, позитивное ремоделирование, внутримозговое кровоизлияние, локализация АБ и ее эксцентричность ассоциированы с острым инсультом, прогрессированием двигательных нарушений и неблагоприятным функциональным исходом [67].

Важной причиной недооценки АБ при использовании классических (основанных на оценке про-

света) методов ангиовизуализации выступает феномен позитивного ремоделирования: рост АБ приводит к компенсаторному увеличению наружного диаметра артерии с менее значимым сужением диаметра просвета или вовсе без него [68]. Позитивное ремоделирование предшествует появлению стеноза и ассоциировано с развитием ИИ [69].

Основными методами диагностики ИКА служат транскраниальная доплерография, контрастная и бесконтрастная (3D-TOF) МР-ангиография, КТ-ангиография и селективная дигитальная ангиография [56, 60] (рис. 4). При интерпретации результатов ангиовизуализации (дифференциация с неатеросклеротическими ангиопатиями: васкулит, диссекция, синдром мойя-мойя и др.) необходимо учитывать наличие сердечно-сосудистых факторов риска и атеросклероза другой локализации (особенно у молодых пациентов). Так как стеноз или окклюзия могут быть обусловлены эмболией или локальным тромбозом, иногда требуется проведение повторной ангиовизуализации через 5–7 дней [56].

Особой методикой МРТ для детализации сосудистой стенки является VWI, в частности в режиме Black Blood (черная кровь), которая при симптомном ИКА позволяет оценить распространение АБ, ее морфологию, ремоделирование сосудистой стенки, кровоизлияние и накопление контраста [70]. Характеристики интракраниальной АБ при VWI MPT ассоциированы с ее нестабильностью и риском ИИ [71]. Показано, что проведение VWI приводит к изменению этиологии ИИ или ТИА у 55% пациентов преимущественно за счет увеличения доли ИКА с 23 до 57% [72]. Методика позволяет также дифференцировать ИКА от артериальной диссекции, посттромботических изменений, васкулита, синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции и болезни мойя-мойя [70].

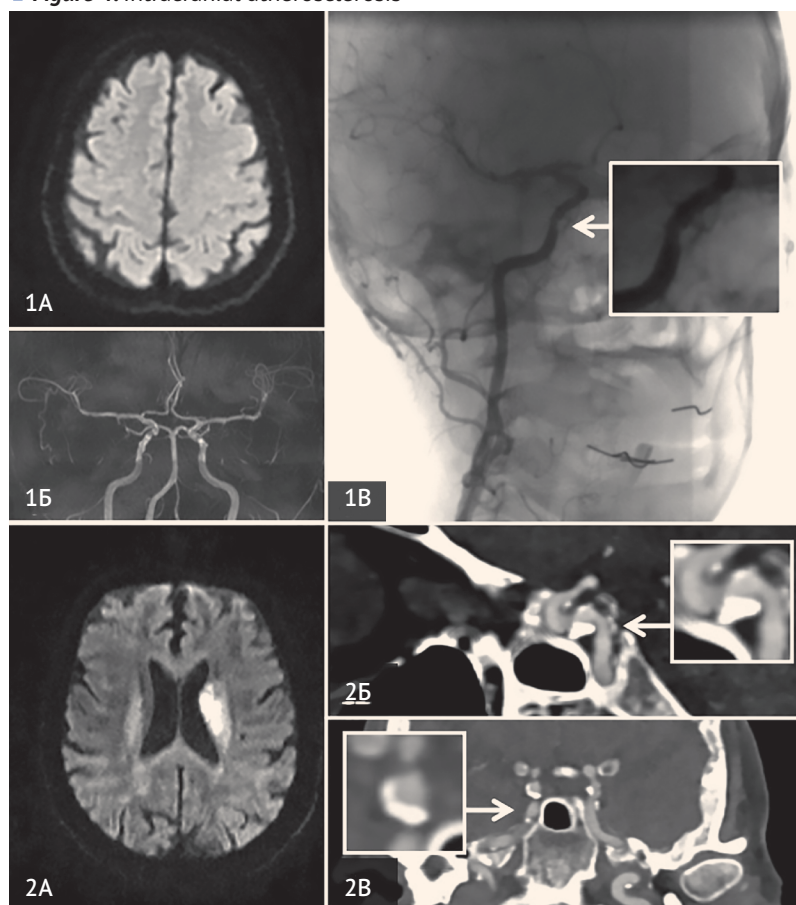
ИКА не имеет специфического МРТ-паттерна очагов. Характер очагов зависит от подлежащего механизма и при выраженном ИКА включает 4 основных варианта: подкорковый очаг в зоне перфорантов (23–25%), территориальный (24–51%), в зоне смежного кровообраще-

ИИ симптомный ИКА со стенозом 50–99% наблюдается в 17,6% случаев, варьируясь от 4,9% у пациентов моложе 70 лет до 19,6% в возрасте старше 90 лет [57]. Обычно ИКА сосуществует с атеросклерозом других локализаций (экстракраниальные артерии, аорта, бедренные и коронарные артерии) и другими причинами ИИ (кардиоэмболические источники и церебральная микроангиопатия), однако может наблюдаться изолированно [58].

Роль стенозирующего ($> 50\%$) ИКА в развитии ИИ и его рецидивов достаточно изучена. ИКА служит непосредственной причиной каждого десятого ишемического инсульта у представителей белой расы [59]. Основные механизмы развития ИИ на фоне ИКА включают артерио-артериальную эмболию, гипоперфузию и атероматоз перфорантов (Branch Atheromatous Disease), а также *in situ* тромбоз/окклюзию и нарушение вымывания эмболов из гипоперфузированной ткани [56, 60–62]. При этом у большинства больных имеют место изолированная гипоперфузия (35%) и комбинация гипоперфузии с артерио-артериальной эмболией (37%) [63]. Клиническая картина включает как корковые симптомы (у половины больных), так и один из лакунарных синдромов [56]. Риск повторных цереброваскулярных событий при ИКА варьирует от 4 до 40% в год [60]. Бессимптомный ИКА является предиктором дальнейших сосудистых и цереброваскулярных событий, отражая тяжесть течения системного атеросклероза [64].

Роль нестенозирующего ИКА в развитии ИИ только начинает исследоваться. Известно, что у пациентов с КИ более выраженная кальцификация интракраниального отдела ВСА по данным КТ наблюдается на стороне инфаркта [65]. При этом данные аутопсии свидетельствуют, что до 27% фатальных ИИ могут быть связаны с интракраниальными АБ с 30–75%-м стенозом. Нестенозирующие АБ встречаются у 2,4–17,4% пациентов в зависимости от локализации, и каждая третья АБ в средней мозговой артерии приводит к развитию стеноза $< 30\%$ [66]. АБ во внутримозговых артериях с нулевым или малым стенозом встречаются чаще, чем предполагалось ранее. Так, распространен-

● **Рисунок 4.** Интракраниальный атеросклероз
 ● **Figure 4.** Intracranial atherosclerosis



Пациентка, 58 лет, поступила в клинику с левосторонним гемипарезом. Проведен внутривенный тромболизис с положительным клиническим эффектом, очаг инфаркта на DWI MPT (1A) не сформировался. 3D-TOF МР-ангиография (1B) в норме, другие большие источники эмболии исключены. По результатам селективной дигитальной ангиографии выявлен стеноз сегмента С6 правой внутренней сонной артерии 30% по методу WASID (1B), расцененный как симптомный. Пациент, 62 года, перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (2A). По данным КТ-ангиографии выявлена бляшка сегмента С5 внутренней сонной артерии слева (2B, 2C), которая из-за феномена позитивного ремоделирования стенозирует просвет артерии на 40% (WASID); других больших источников эмболии выявлено не было.

ния (9–52%) и смешанный [61, 73]. Лакунарные инфаркты обнаруживаются у 10–19% пациентов и наиболее часто локализируются в варолиевом мосту, лучистом венце или полуовальном центре [56].

Вторичная профилактика инсульта на фоне ИКА остается нерешенной проблемой. В исследовании Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) показано, что у пациентов с симптомным ИКА со стенозом 50–99% варфарин (целевое МНО 2.0–3.0) не превосходит аспирин (1 300 мг/сут) в предотвращении повторного инсульта, но ассоциирован с повышением числа кровотечений и летальности [74]. В исследовании Stenting and Aggressive Medical Therapy for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) агрессивная медикаментозная терапия превзошла по эффективности стентирование (стент Wingspan) у пациентов с симптомным ИКА со стенозом 70–99% [75]. Консервативное лечение осуществлялось в рамках программы по изменению образа жизни и включало двойную антитромбоцитарную терапию в течение 3 мес., строгий контроль АД, гиполипидемическую терапию и нивелирование вторичных факто-

ров риска (сахарный диабет, курение, избыточный вес, физическая активность). Примечательно, что целевые значения АД и липопротеинов низкой плотности были достигнуты только у половины пациентов, что свидетельствует о значительном большем терапевтическом потенциале оптимальной медикаментозной терапии [76]. Другие исследования (VAST, VISSIT, VIST) также не смогли доказать преимуществ стентирования перед медикаментозной терапией. Однако эндоваскулярное лечение может быть целесообразно при рецидивировании острых нарушений мозгового кровообращения, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию или при наличии выраженного дистального дефицита перфузии [77] (табл.).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

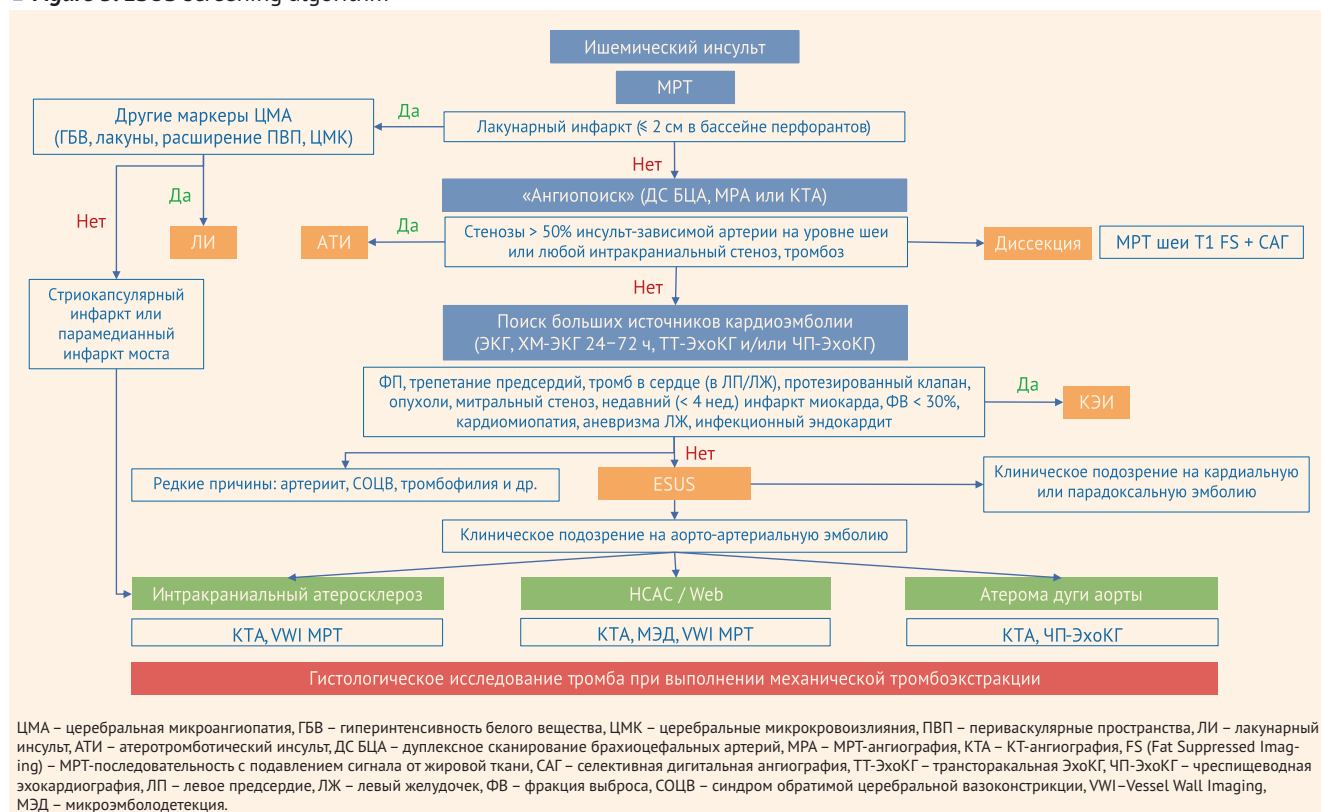
Ввиду ограниченности ресурсов в первые дни КИ целесообразно выбрать приоритетное направление диагностического поиска. Известно, что аорто-аортальный атеросклероз и предсердная кардиопатия относятся к разным фенотипам КИ: по данным субанализа исследования NAVIGATE-ESUS, у 5,9% пациентов с ESUS имеется увеличение левого предсердия, у 24% больных ипсилатеральная АБ, однако сочетаются данные причины только у 2,4% пациентов [78]. Показано, что среди пациентов без ипсилатеральных нестенозирующих АБ частота выявления фибрилляции предсердий при дальнейшем 10-летнем наблюдении составляет 19%, тогда как у пациентов с нестенозирующими АБ – 8,5% [79]. Известно также, что атеросклероз

часто имеет системный характер и поражает одновременно церебральные, прецеребральные, коронарные, почечные артерии и сосуды нижних конечностей [80]. Таким образом, поиск аорто-артериальных источников эмболии должен в первую очередь выполняться у пациентов с атеросклерозом других локализаций (например, при наличии ишемической болезни сердца), а также в отсутствие признаков предсердной кардиопатии (например, при диаметре левого предсердия менее 40 мм). Структурированный подход к верификации причин КИ, связанных с аорто-артериальным атеросклерозом, представлен на рис. 5.

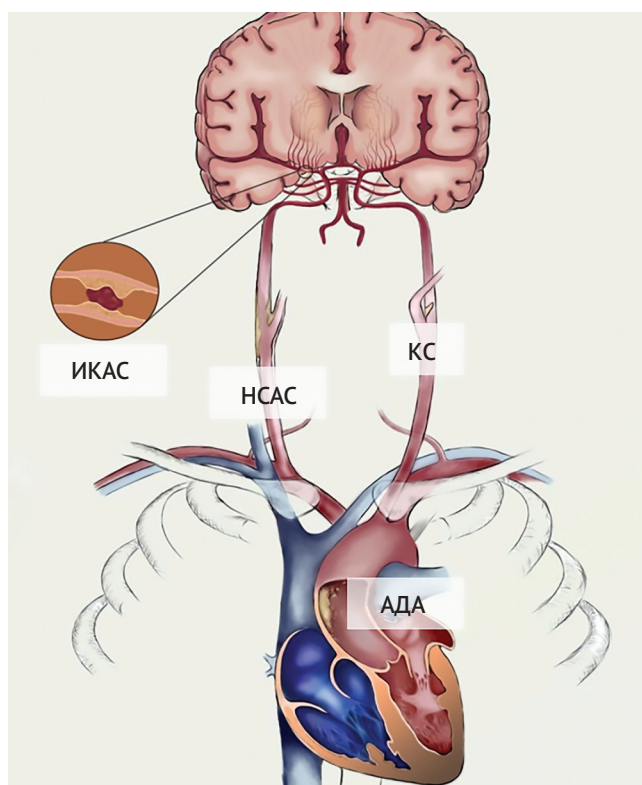
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аорто-артериальная эмболия на фоне атероматоза аорты, нестенозирующих атеросклеротических бляшек экстра- и интракраниальных артерий, а также локальной интимальной дисплазии внутренней сонной артерии (каротидная сеть) служит важной потенциальной причиной КИ (рис. 6).

● **Рисунок 5.** Алгоритм обследования при ESUS
● **Figure 5.** ESUS screening algorithm



● **Рисунок 6.** Схематичное изображение основных причин криптогенного инсульта, обусловленного супракардиальным атеросклерозом и каротидной сетью
● **Figure 6.** Schematic representation of the main causes of cryptogenic stroke due to supracardiac atherosclerosis and the carotid web



Для выявления аорто-артериальных источников эмболии и определения их клинической значимости требуется развернутое обследование, включающее КТ-ангиографию с прицельной оценкой дуги аорты, ЧП-ЭхоКГ, VWI МРТ и транскраниальную микроэмболюдетекцию. При выполнении механической тромбоэктомии целесообразно проводить гистологическое исследование тромбоэмбола. С учетом того что атеросклероз, как правило, имеет системный характер, ангиопоиск должен быть приоритетным направлением диагностики у пациентов с КИ и поражением других артерий (коронарных, нижних конечностей). В отношении вторичной профилактики КИ при наличии потенциальных источников аорто-артериальной эмболии можно сформулировать принцип «чем эмбологеннее источник, тем агрессивнее профилактика»: активность патологического субстрата такова, что даже при недостижении общепринятых границ клинической значимости (степень стеноза 50%), он способен привести к развитию мозговой катастрофы. Поэтому в арсенал вторичной профилактики КИ у данных пациентов должны входить агрессивные стратегии: строгий контроль сосудистых факторов риска, достижение целевого АД, кратко- и среднесрочная двойная антитромбоцитарная, а также интенсивная гиполипидемическая терапия. При развитии инсульта на фоне каротидной сети оправдана хирургическая профилактика, эффективность которой при нестенозирующем атеросклерозе требует скорейшей оценки в рандомизированных исследованиях.

Поступила / Received 02.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2021
Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Список литературы / References

- Adams H.P.Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
- Nouh A., Hussain M., Mehta T., Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037.
- Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cryptogenic Stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14–21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21.
- Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):333–340. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.024.
- Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F., Louis Mas J., Meier B., Scacciarella P. et al. European Position Paper on the Management of Patients with Patent Foramen Ovale. General Approach and Left Circulation Thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649.
- Giugliano R.P., Pedersen T.R., Saver J.L., Sever P.S., Keech A.C., Bohula E.A. et al. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51(5):1546–1554. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027759.
- Johnston S.C., Amarencio P., Denison H., Evans S.R., Himmelmann A., James S. et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207–217. doi: 10.1056/NEJMoa1916870.
- Sharma M., Hart R.G., Connolly S.J., Bosch J., Shestakovska O., Ng K.K.H. et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–1145. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864.
- Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Embolic Strokes of Undetermined Source: The Case for a New Clinical Construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–438. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Masina M., Cicognani A., Lofiego C., Malservisi S., Parlangeli R., Lombardi A. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Retrospective Analysis from an Italian Stroke Unit. *Italian J Med*. 2016;10(3):202–206. doi: 10.4081/ijtm.2016.690.
- Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H., Makaritsis K., Manios E., Spengos K. et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: A Descriptive Analysis. *Stroke*. 2015;46(1):176–181. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007240.
- Perera K.S., Vanassche T., Bosch J., Giruparajah M., Swaminathan B., Mattina K.R. et al. Embolic Strokes of Undetermined Source: Prevalence and Patient Features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016;11(5):526–533. doi: 10.1177/1747493016641967.
- Li L., Yiin G.S., Geraghty O.C., Schulz U.G., Kuker W., Mehta Z., Rothwell P.M. Incidence, Outcome, Risk Factors, and Long-Term Prognosis of Cryptogenic Transient Ischaemic Attack and Ischaemic Stroke: A Population-Based Study. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):903–913. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.
- Putala J., Nieminen T., Haapaniemi E., Meretoja A., Rantanen K., Heikkinen N. et al. Undetermined Stroke with an Embolic Pattern – a Common Phenotype with High Early Recurrence Risk. *Ann Med*. 2015;47(5):406–413. doi: 10.3109/07853890.2015.1057612.
- Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H., Makaritsis K., Vemou A., Koroboki E. et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis. *Stroke*. 2015;46(8):2087–2093. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.
- Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414.
- Ntaios G., Wintermark M., Michel P. Supracardiac Atherosclerosis in Embolic Stroke of Undetermined Source: The Underestimated Source. *Eur Heart J*. 2020;ehaa218. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa218.
- Cui X., Li Y., Liu J., He S., Liu M. Aortic Arch Atheroma and the Risk of Stroke: A Meta-Analysis. *J Evid Based Med*. 2014;7(3):185–191. doi: 10.1111/jebm.12113.
- Censori B., Colombo F., Valsecchi M.G., Clivati L., Zonca A., Camerlingo M. et al. Early Transoesophageal Echocardiography in Cryptogenic and Lacunar Stroke and Transient Ischaemic Attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(5):624–627. doi: 10.1136/jnnp.64.5.624.
- Gu X., He Y., Li Z., Kontos M.C., Paulsen W.H., Arrowood J.A., Nixon J.V. Comparison of Frequencies of Patent Foramen Ovale and Thoracic Aortic Atherosclerosis in Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke Undergoing Transesophageal Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2011;108(12):1815–1819. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.058.
- Hartloff A., Simon J., Brendecke S., Assefa D., Helbing T., Frydrychowicz A. et al. Complex Plaques in the Proximal Descending Aorta: An Underestimated Embolic Source of Stroke. *Stroke*. 2010;41(6):1145–1150. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577775.
- Wehrum T., Dragonu I., Strecker C., Schuchardt F., Hennemuth A., Drexel J. et al. Aortic Atheroma as a Source of Stroke – Assessment of Embolization Risk Using 3D CMR in Stroke Patients and Controls. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):67. doi: 10.1186/s12968-017-0379-x.
- Ay H., Benner T., Arsava E.M., Furie K.L., Singhal A.B., Jensen M.B. et al. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979–2984. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
- Amarencio P., Cohen A., Tzourio C., Bertrand B., Hommel M., Besson G. et al. Atherosclerotic Disease of the Aortic Arch and the Risk of Ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1474–1479. doi: 10.1056/NEJM199412013312202.
- Kronzon I., Tunick P.A. Aortic Atherosclerotic Disease and Stroke. *Circulation*. 2006;114(1):63–75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593418.
- Ntaios G., Pearce L.A., Messegue E., Endres M., Amarencio P., Ozturk S. et al. Aortic Arch Atherosclerosis in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Exploratory Analysis of the NAVIGATE ESUS Trial. *Stroke*. 2019;50(11):3184–3190. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025813.
- Di Tullio M.R., Russo C., Jin Z., Sacco R.L., Mohr J.P., Homma S. Aortic Arch Plaques and Risk of Recurrent Stroke and Death. *Circulation*. 2009;119(17):2376–2382. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811935.
- Amarencio P., Davis S., Jones E.F., Cohen A.A., Heiss W.D., Kaste M. et al. Clopidogrel Plus Aspirin versus Warfarin in Patients with Stroke and Aortic Arch Plaques. *Stroke*. 2014;45(5):1248–1257. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004251.
- Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
- Kamthum-Tatuene J., Wilman A., Saqqur M., Shuaib A., Jickling G.C. Carotid Plaque With High-Risk Features in Embolic Stroke of Undetermined Source: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(1):311–314. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027272.
- Ospe J.M., Singh N., Marko M., Almekhlafi M., Dowlatshahi D., Puig J. et al. Prevalence of Ipsilateral Nonstenotic Carotid Plaques on Computed Tomography Angiography in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2020;51(6):1743–1749. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029404.
- Kopczak A., Schindler A., Bayer-Karpinska A., Koch M.L., Sepp D., Zeller J. et al. Complicated Carotid Artery Plaques as a Cause of Cryptogenic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(19):2212–2222. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.532.
- Fitzgerald S., Dai D., Wang S., Douglas A., Kadivel R., Layton K.F. et al. Platelet-Rich Emboli in Cerebral Large Vessel Occlusion Are Associated With a Large Artery Atherosclerosis Source. *Stroke*. 2019;50(7):1907–1910. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024543.
- Boeckh-Behrens T., Kleine J.F., Zimmer C., Neff F., Scheipl F., Pelisek J. et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1864–1871. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013105.
- Goyal M., Singh N., Marko M., Hill M.D., Menon B.K., Demchuk A. et al. Embolic Stroke of Undetermined Source and Symptomatic Nonstenotic Carotid Disease. *Stroke*. 2020;51(4):1321–1325. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028853.
- Paraskevas K.I., Veith F.J., Spence J.D. How to Identify Which Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis Could Benefit from Endarterectomy or Stenting. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(2):92–100. doi: 10.1136/svn-2017-000129.
- Singh N., Marko M., Ospe J.M., Goyal M., Almekhlafi M. The Risk of Stroke and TIA in Nonstenotic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1453–1459. doi: 10.3174/ajnr.A6613.
- Amarencio P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., Donnan G.A., Wolf M.E., Hennerici M.G. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5. doi: 10.1159/000352050.
- Ntaios G., Swaminathan B., Berkowitz S.D., Gagliardi R.J., Lang W., Siegler J.E. et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Aspirin in Embolic Stroke of Undetermined Source and Carotid Atherosclerosis. *Stroke*. 2019;50(9):2477–2485. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025168.
- Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Fox A.J., Taylor D.W., Mayberg M.R. et al. Analysis of Pooled Data from the Randomised Controlled Trials of Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis. *Lancet*. 2003;361(9352):107–116. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3.
- Naylor A.R., Ricco J.B., de Borst G.J., Debus S., de Haro J., Halliday A. et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):3–81. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021.
- Altat N., Daniels L., Morgan P.S., Auer D., MacSweeney S.T., Moody A.R., Gladman J.R. Detection of Intraplaque Hemorrhage by Magnetic Resonance Imaging in Symptomatic Patients with Mild to Moderate Carotid Stenosis Predicts Recurrent Neurological Events. *J Vasc Surg*. 2008;47(2):337–342. doi: 10.1016/j.jvs.2007.09.064.
- Kashiwazaki D., Shiraishi K., Yamamoto S., Kamo T., Uchino H., Saito H. et al. Efficacy of Carotid Endarterectomy for Mild (<50%) Symptomatic Carotid Stenosis with Unstable Plaque. *World Neurosurg*. 2019;121:e60–e69. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.013.
- Coutinho J.M., Derkatch S., Potvin A.R., Tomlinson G., Casaubon L.K., Silver F.L., Mandell D.M. Carotid Artery Web and Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *Neurology*. 2017;88(1):65–69. doi: 10.1212/WNL.0000000000003464.

45. Choi P.M., Singh D., Trivedi A., Qazi E., George D., Wong J. et al. Carotid Webs and Recurrent Ischemic Strokes in the Era of CT Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(11):2134–2139. doi: 10.3174/ajnr.A4431.
46. Wojcik K., Milburn J., Vidal G., Tarsia J., Steven A. Survey of Current Management Practices for Carotid Webs. *Ochsner J.* 2019;19(4):296–302. doi: 10.31486/toj.18.0114.
47. Compagne K.C.J., van Es A.C.G.M., Berkhemer O.A., Borst J., Roos Y.B.W.E.M., van Oostenbrugge R.J. et al. Prevalence of Carotid Web in Patients with Acute Intracranial Stroke Due to Intracranial Large Vessel Occlusion. *Radiology.* 2018;286(3):1000–1007. doi: 10.1148/radiol.2017170094.
48. Hu H., Zhang X., Zhao J., Li Y., Zhao Y. Transient Ischemic Attack and Carotid Web. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(2):313–318. doi: 10.3174/ajnr.A5946.
49. Joux J., Boulanger M., Jeannin S., Chausson N., Hennequin J.L., Molinié V. et al. Association between Carotid Bulb Diaphragm and Ischemic Stroke in Young Afro-Caribbean Patients: A Population-Based Case-Control Study. *Stroke.* 2016;47(10):2641–2644. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013918.
50. Sajedi P.I., Gonzalez J.N., Cronin C.A., Kouo T., Steven A., Zhuo J. et al. Carotid Bulb Webs as a Cause of "Cryptogenic" Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(7):1399–1404. doi: 10.3174/ajnr.A5208.
51. Kim S.J., Allen J.W., Bousslama M., Nahab F., Frankel M.R., Nogueira R.G., Haussen D.C. Carotid Webs in Cryptogenic Ischemic Strokes: A Matched Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104402. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104402.
52. Madaelil T.P., Grossberg J.A., Nogueira R.G., Anderson A., Barreira C., Frankel M., Haussen D.C. Multimodality Imaging in Carotid Web. *Front Neurol.* 2019;10:220. doi: 10.3389/fneur.2019.00220.
53. Luo X., Li Z. Ultrasonic Risk Stratification of Carotid Web. *Echocardiography.* 2019;36(11):2103–2107. doi: 10.1111/echo.14521.
54. Haussen D.C., Grossberg J.A., Bousslama M., Pradilla G., Belagaje S., Bianchi N. et al. Carotid Web (Intimal Fibromuscular Dysplasia) Has High Stroke Recurrence Risk and Is Amenable to Stenting. *Stroke.* 2017;48(11):3134–3137. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019020.
55. Phair J., Trestman E.B., Yean C., Lipsitz E.C. Endarterectomy for a Symptomatic Carotid Web. *Vascular.* 2017;25(5):553–556. doi: 10.1177/1708538116684940.
56. Qureshi A.I., Caplan L.R. Intracranial Atherosclerosis. *Lancet.* 2014;383(9921):984–998. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61088-0.
57. Hurford R., Wolters F.J., Li L., Lau K.K., Küker W., Rothwell P.M. Prevalence, Predictors, and Prognosis of Symptomatic Intracranial Stenosis in Patients with Transient Ischaemic Attack or Minor Stroke: A Population-Based Cohort Study. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):413–421. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30079-X.
58. Hoshino T., Sissani L., Labreuche J., Ducrocq G., Lavallée P.C., Meseguer E. et al. Prevalence of Systemic Atherosclerosis Burdens and Overlapping Stroke Etiologies and Their Associations With Long-Term Vascular Prognosis in Stroke With Intracranial Atherosclerotic Disease. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):203–211. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3960.
59. Mazighi M., Labreuche J., Gongora-Rivera F., Duyckaerts C., Hauw J.J., Amarencu P. Autopsy Prevalence of Intracranial Atherosclerosis in Patients with Fatal Stroke. *Stroke.* 2008;39(4):1142–1147. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.496513.
60. Krasteva M.P., Lau K.K., Mordasini P., Tsang A.C.O., Heldner M.R. Intracranial Atherosclerotic Stenoses: Pathophysiology, Epidemiology, Risk Factors and Current Therapy Options. *Adv Ther.* 2020;37(5):1829–1865. doi: 10.1007/s12325-020-01291-4.
61. Al Kasab S., Derdeyn C.P., Guerrero W.R., Limaye K., Shaban A., Adams H.P.Jr. Intracranial Large and Medium Artery Atherosclerotic Disease and Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(7):1723–1732. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.050.
62. Petrone L., Nannoni S., Del Bene A., Palumbo V., Inzitari D. Branch Atheromatous Disease: A Clinically Meaningful, Yet Unproven Concept. *Cerebrovasc Dis.* 2016;41(1–2):87–95. doi: 10.1159/000442577.
63. Feng X., Chan K.L., Lan L., Abrigo J., Liu J., Fang H. et al. Stroke Mechanisms in Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease: Classification and Clinical Implications. *Stroke.* 2019;50(10):2692–2699. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025732.
64. Planas-Ballvé A., Crespo A.M., Aguilar L.M., Hernández-Pérez M., Canento T., Dorado L. et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis study: Subclinical Intracranial Atherosclerosis as Predictor of Long-Term Vascular Events. *Atherosclerosis.* 2019;282:132–136. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.022.
65. Kamel H., Gialdini G., Baradaran H., Giambrone A.E., Navi B.B., Lerario M.P. et al. Cryptogenic Stroke and Nonstenosing Intracranial Calcified Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(4):863–870. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.035.
66. Amarencu P. Underlying Pathology of Stroke of Unknown Cause (Cryptogenic Stroke). *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(Suppl 1):97–103. doi: 10.1159/000200446.
67. Wang Y., Liu X., Wu X., Degnan A.J., Malhotra A., Zhu C. Culprit Intracranial Plaque without Substantial Stenosis in Acute Ischemic Stroke on Vessel Wall MRI: A Systematic Review. *Atherosclerosis.* 2019;287:112–121. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.907.
68. Bodle J.D., Feldmann E., Swartz R.H., Rumboldt Z., Brown T., Turan T.N. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging: An Emerging Tool for Evaluating Intracranial Arterial Disease. *Stroke.* 2013;44(1):287–292. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.664680.
69. Zhang D.F., Chen Y.C., Chen H., Zhang W.D., Sun J., Mao C.N. et al. A High-Resolution MRI Study of Relationship between Remodeling Patterns and Ischemic Stroke in Patients with Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Stenosis. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:140. doi: 10.3389/fnagi.2017.00140.
70. Leao D.J., Agarwal A., Mohan S., Bathla G. Intracranial Vessel Wall Imaging: Applications, Interpretation, and Pitfalls. *Clin Radiol.* 2020;75(10):730–739. doi: 10.1016/j.crad.2020.02.006.
71. Lee H.N., Ryu C.W., Yun S.J. Vessel-Wall Magnetic Resonance Imaging of Intracranial Atherosclerotic Plaque and Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2018;9:1032. doi: 10.3389/fneur.2018.01032.
72. Schaafsma J.D., Rawal S., Coutinho J.M., Rasheedi J., Mikulis D.J., Jaigobin C. et al. Diagnostic Impact of Intracranial Vessel Wall MRI in 205 Patients with Ischemic Stroke or TIA. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(10):1701–1706. doi: 10.3174/ajnr.A6202.
73. Banerjee C., Chimowitz M.I. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res.* 2017;120(3):502–513. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308441.
74. Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H., Stern B.J., Hertzberg V.S., Frankel M.R. et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1305–1316. doi: 10.1056/NEJMoa043033.
75. Derdeyn C.P., Chimowitz M.I., Lynn M.J., Fiorella D., Turan T.N., Janis L.S. et al. Aggressive Medical Treatment with or without Stenting in High-Risk Patients with Intracranial Artery Stenosis (SAMMPRIS): The Final Results of a Randomised Trial. *Lancet.* 2014;383(9914):333–341. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62038-3.
76. Turan T.N., Nizam A., Lynn M.J., Egan B.M., Le N.A., Lopes-Virella M.F. et al. Relationship between Risk Factor Control and Vascular Events in the SAMMPRIS Trial. *Neurology.* 2017;88(4):379–385. doi: 10.1212/WNL.0000000000003534.
77. Waters M.F., Hoh B.L., Lynn M.J., Kwon H.M., Turan T.N., Derdeyn C.P. et al. Factors Associated With Recurrent Ischemic Stroke in the Medical Group of the SAMMPRIS Trial. *JAMA Neurol.* 2016;73(3):308–315. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4315.
78. Kamel H., Pearce L.A., Ntaios G., Gladstone D.J., Perera K., Roine R.O. et al. Atrial Cardiopathy and Nonstenosing Large Artery Plaque in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2020;51(3):938–943. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028154.
79. Ntaios G., Perlepe K., Sirimarco G., Strambo D., Eskandari A., Karagkiozi E. et al. Carotid Plaques and Detection of Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Neurology.* 2019;92(23):e2644–e2652. doi: 10.1212/WNL.00000000000007611.
80. Imori Y., Akasaka T., Ochiai T., Oyama K., Tobita K., Shishido K. et al. Co-Existence of Carotid Artery Disease, Renal Artery Stenosis, and Lower Extremity Peripheral Arterial Disease in Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):30–35. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.015.

Информация об авторах:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; aleksey.kulesh@gmail.com

Демин Дмитрий Алексеевич, врач-невролог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань); 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роша, д. 4; demin2404@mail.ru

Виноградов Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; olvinog1975@gmail.com

Information about the authors:

Aleksey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; aleksey.kulesh@gmail.com

Dmitry A. Demin, Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan); 4, Pokrovskaya Roscha St, Astrakhan, 414011, Russia; demin2404@mail.ru

Oleg I. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with a Course in Neurosurgery, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; olvinog1975@gmail.com

Возможности применения иммуномодуляторов мультинаправленного действия при острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей

С.В. Морозова✉, ORCID: 0000-0003-0686-5614, doctormorozova@mail.ru

Л.В. Селезнева, ORCID: 0000-0002-5296-0463, lily.selezneva@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Во многих странах с целью профилактики острых респираторных заболеваний у детей и взрослых было внедрено применение различных видов биологически активных веществ природного и синтетического происхождения, называемых иммуностимуляторами различного механизма действия. Цель данной статьи заключается в обзоре роли основных доступных иммуностимуляторов и потенциала полезности их применения при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, в том числе и новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В статье рассмотрены аспекты клинического применения иммуномодулирующих препаратов при острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. Кратко изложены механизмы воздействия иммуномодуляторов на иммунную систему. На примере препарата Имунорикс приведена доказательная база возможных механизмов коррекции иммунной системы при респираторных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей, а также анализ данных клинической эффективности препарата. Применение данного иммуностимулятора способствует повышению уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+). Также использование препарата показало свою полезность в снижении потребности в назначении антибактериальных препаратов в лечении инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательных путей.

В данной статье также представлен обзор последних клинических исследований препарата. Исследователи из различных стран попытались лучше прояснить и определить механизмы действия иммуностимулятора как *in vitro*, так и *in vivo*. Безусловно, улучшение за последние 20 лет методологии исследований и приобретенные знания в различных областях клинической иммунологии должны стать отправной точкой для дальнейшего изучения препарата. Рандомизированные контрольные исследования необходимы для установления реальной эффективности препарата в профилактике ОРВИ.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, дыхательные пути, острые респираторные вирусные инфекции, коронавирусная инфекция, лечение, профилактика

Для цитирования: Морозова С.В., Селезнева Л.В. Возможности применения иммуномодуляторов мультинаправленного действия при острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2021;(4):89–95. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-89-95.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using multidirectional immunomodulators for acute and recurrent infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract

Svetlana V. Morozova✉, ORCID: 0000-0003-0686-5614, doctormorozova@mail.ru

Liliya V. Selezneva, ORCID: 0000-0002-5296-0463, lily.selezneva@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

In many countries, with the prevention of acute respiratory diseases in children and adults, the use of various types of biologically active substances of natural and synthetic origin, called immunostimulants of various mechanisms of action, has been introduced. The purpose of this article is to provide a useful overview of main roles of available immunostimulants and their potential for use in inflammatory diseases of the upper respiratory tract. The article discusses aspects of the clinical use of immunomodulatory drugs in acute and recurrent infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract (SARS-CoV-2 included). The mechanisms of action of immunomodulators on the immune system are briefly outlined. On the drug Imunorix the evidence base of mechanisms

of correction of the immune system in respiratory diseases of the upper respiratory tract is given, as well as the analysis of the clinical efficacy of drug. The use of immunostimulator to increase the level of immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) and subpopulations of T-lymphocytes (CD3 +, CD4 +). Also, the use of the drug has shown its usefulness in the appointment of antibacterial drugs in the treatment of upper respiratory tract infectious diseases.

This article also provides an overview of recent clinical studies of drug. Researchers from various countries have tried to better clarify and define the mechanisms of action of immunostimulator both in vitro and in vivo. Of course, the improvement in research methodology over the past 20 years, and the acquired knowledge in various areas of clinical immunology, should become the starting point for further research on the drug. Randomized controlled trials of the trial use of the drug in the prevention of acute respiratory infections.

Keywords: immunomodulators, respiratory tract, acute respiratory viral infections, coronavirus infection, treatment and prevention.

For citation: Morozova S.V., Selezneva L.V. Possibilities of using multidirectional immunomodulators for acute and recurrent infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(4):89–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-89-95.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкое использование антибактериальных препаратов и вакцин, частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей (ВДП) в наши дни по-прежнему высока и составляет до 60% случаев [1].

Острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) ВДП страдает широкий круг пациентов, в том числе дети и люди пожилого и старческого возраста [2–6]. Особенности течения заболевания в этих возрастных группах можно обосновать вторичными нарушениями работы иммунной системы: незрелостью в первом случае, иммуносупрессией – во втором. Известно, что в детском возрасте отсутствие иммунологической памяти предыдущих контактов с самыми различными патогенами обуславливает высокую восприимчивость к любым инфекциям, в том числе и к возбудителям гриппа и ОРВИ [6–11].

Физиологические нарушения иммунной системы могут проявляться различными вариантами временного иммунодефицита:

- количественным и функциональным дефицитом Т-лимфоцитов,
- дефицитом цитокинов,
- временным дефицитом иммуноглобулинов классов А, М и G [12].

Как у взрослых, так и у детей осложнениями ОРВИ нередко становятся синуситы с вовлечением в процесс верхнечелюстных и лобных пазух и клеток решетчатого лабиринта, а также инфекции нижних отделов дыхательных путей. Нередко течение ОРВИ у детей может осложняться острым стенозирующим ларинготрахеитом (ложным крупом) и ларингитом, у взрослых и пожилых пациентов – бронхитами и пневмониями [9, 11, 13]. Такая патология развивается на фоне дисфункции иммунитета или неадекватного лечения острого респираторного заболевания с повышенным риском развития местных гнойных, системных воспалительных и функциональных легочных и сердечно-сосудистых осложнений [14].

МЕТОДЫ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В современной медицине традиционное этиотропное лечение инфекционных заболеваний ВДП все чаще усложняется развитием резистентности патогенов к противомикробным терапевтическим средствам. В связи с этим все более широкое применение в клинической практике получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [15–17].

Выделяют специфические и неспецифические методы регуляции иммунной системы. Специфические методы позволяют регулировать иммунный ответ только в отношении определенного антигена или конкретных групп антигенов. К таким методам относятся вакцинация, введение специфических иммуноглобулинов Ig и сывороток. Для неспецифической регуляции иммунных реакций наиболее часто проводят терапию с использованием иммуномодуляторов [18].

Основной целью использования иммуномодуляторов в клинической практике является повышение эффективности противoinфекционной защиты у пациентов с клиническими признаками сниженных функций иммунитета. В данном случае они одновременно и оправданно назначаются с этиотропными препаратами больным как с выявленными, так и невыявленными нарушениями в иммунном статусе с первого дня лечения [19].

Учитывая вышеперечисленные факты, а также растущую резистентность к антибиотикам, представляется рациональным рассмотреть возможности назначения иммуностимулирующей терапии.

Наиболее частой причиной развития воспалительных заболеваний ВДП является вирусная флора, особенно риновирусы человека (РВ), аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), энтеровирус, метапневмовирус человека и коронавируса (в т. ч. SARS-CoV-2) в дополнение к вирусам гриппа [20, 21]. Вирусы, как правило, вызывают прямую инвазию эпителиальных клеток в дыхательных путях, наиболее распространенным примером этого является РВ, который использует молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) для получения доступа к клеткам чело-

века [22] с последующей стимуляцией выработки провоспалительных цитокинов, включая IL-8, IL-6, MCP-1 (хемокин, вырабатывающий моноциты), что приводит к возникновению воспалительной реакции, некрозу инфицированных клеток хозяина [23, 24], нарушению работы мукоцилиарного клиренса и увеличению секреции слизи. В результате эти предпосылки вызывают обструкцию дыхательных путей и надвигающийся отток секрета [24].

Нарушение работы мукоцилиарного клиренса способствует размножению бактерий (в частности *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*) и вторичному инфицированию, что приводит к затяжному течению воспалительных заболеваний ВДП и увеличивает частоту смертности и развития таких осложнений, как пневмония [23–25].

Иммунная система хозяина имеет тенденцию контролировать вирусные инфекции посредством индукции апоптоза инфицированных клеток с использованием различных механизмов, включая увеличение секреции фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), стимуляцию естественных киллеров к секреции перфорина (создание пор в инфицированных клетках) [20].

В настоящее время иммуномодулятор пидотимод нашел место в комплексном лечении ОРВИ и ее осложнений как у детей, так и у взрослых.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПИДОТИМОДА

Пидотимод (3-L-пироглутамил-L-тиазиолидин-4-карбоновая кислота) представляет собой синтетическую дипептидную молекулу с иммуномодулирующими свойствами. Это высокоочищенная молекула с высокой воспроизводимостью между партиями [23].

В ходе проведенных исследований было показано, что пидотимод индуцирует созревание дендритных клеток, повышает экспрессию коstimуляторных молекул CD83 и CD86, стимулирует дендритные клетки высвобождать провоспалительные молекулы, стимулируя пролиферацию и дифференцировку Т-клеток в направлении фенотипа Th1, усиливает функции естественных клеток-киллеров, подавляет апоптоз тимоцитов и способствует фагоцитозу [26–28].

ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO

В литературе представлено исследование *in vitro*, направленное на оценку влияния пидотимода на иммунную систему. Его результаты показали, что препарат способен

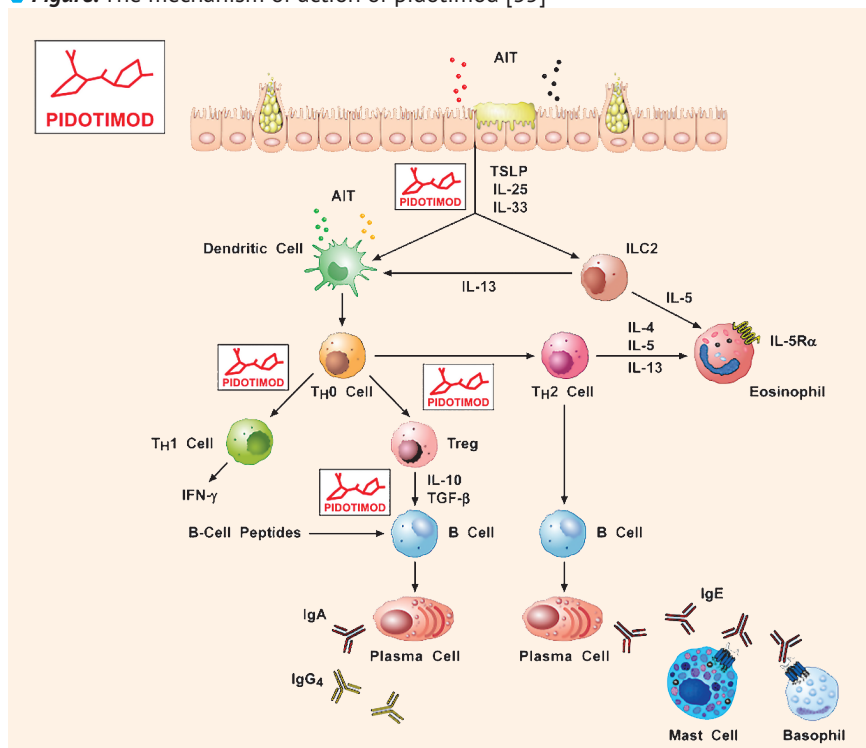
подавлять моноцитарный хемотаксический белок-1, который является главным регулятором воспалительной реакции, связанной с тяжелым рецидивирующим вирусным бронхолитом у детей [29]. Более того, он способен активировать NLRP12 (цитозольный белок), который является защитной молекулой против аномальной воспалительной реакции, вызванной вирусами [30].

Исследования *in vitro* как на животных, так и на людях показали, что пидотимод обладает иммуномодулирующей активностью в отношении как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов [27, 31–33].

Группа исследователей из Италии (S. Carta et al.) показали, что пидотимод индуцировал клеточные изменения *in vitro*, которые потенциально полезны для повышения способности хозяина бороться с респираторными инфекциями. Посредством различных воздействий на киназу пидотимод увеличивает экспрессию белков toll-подобного рецептора-2 (поверхностные молекулы, участвующие в инициации врожденного ответа на инфекционные агенты). Отсутствие эффекта на экспрессию молекулы межклеточной адгезии, рецептора риновируса, и на высвобождение интерлейкина IL-8, мощного хемотаксического фактора нейтрофилов (обычно присутствующих в местах инфекции), может представлять защитные функции от инфекции (*рис.*). Авторы пришли к выводу, что пидотимод, вероятно, модулирует функции эпителиальных клеток дыхательных путей, участвующих во взаимодействиях хозяина и вируса, возможно, посредством активации ядерного фактора NF- κ B [34].

● **Рисунок.** Механизм действия пидотимода [35]

● **Figure.** The mechanism of action of pidotimod [35]



ИССЛЕДОВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

D. Trabattoni et al. наблюдали 16 пациентов с пневмонией, которые были рандомизированы на две группы: первой назначался прием пидотимода (800 мг два раза в день) в сочетании с стандартным антибиотиком (левофлоксацин 500 мг два раза в день) ($n = 9$), а пациенты второй получали только стандартный антибиотик ($n = 7$). Иммунологические оценки, проведенные на 5-й день лечения, показали, что добавление пидотимода к стандартной схеме лечения потенцировало работу антимикробных и иммуномодулирующих белков. Наблюдалось увеличение процента клеток, экспрессирующих такие молекулы, как TLR2 и TLR4, а также CD80 и CD86. Кроме того, было замечено стойкое снижение количества клеток, продуцирующих TNF α . По клиническим параметрам достоверных различий не было. Эти результаты указывают на то, что пидотимод потенциально модулировал врожденный иммунитет против различных инфекций [36].

Еще одна группа исследователей из Италии включила в наблюдение, проведенное в марте – апреле 2020 г., пациентов с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) с лихорадкой и кашлем без острой дыхательной недостаточности или признаков пневмонии. Двадцать пациентов с SARS-CoV-2, распределенных в соотношении 1: 1, были включены в исследование и разделены на две группы: группу А, где пациенты получали пидотимод в дозе 800 мг два раза в день перорально в течение 10 дней и контрольную группу В, в которой использовались симптоматические схемы лечения. Все пациенты были зарегистрированы и опрошены через 7 и 14 дней после поступления в стационар. Средний возраст составил $45,90 \pm 10,60$ лет. Средний временной период до появления симптомов – $8,80 \pm 4,27$ дня. Повышенная утомляемость и миалгии были наиболее распространенными нереспираторными симптомами ($n = 11, 55\%$), за которыми следовали головная боль ($n = 4, 20\%$) и дисгевзия ($n = 4, 20\%$). Ни у одного пациента не было зарегистрировано рентгенологических признаков пневмонии на компьютерной томографии грудной клетки. В данном когортном исследовании не было обнаружено различий в отношении степени тяжести симптомов, лабораторных и клинических показателей, что подтверждает отсутствие какой-либо систематической ошибки отбора. Что касается исходов пациентов, то в группе, где применялся пидотимод, клиническое улучшение было более ранним, чем в контрольной группе ($4,10 \pm 2,18$ против $7,50 \pm 2,63$ дней; 95% ДИ: 1,13–5,67, стандартное отклонение 1,08; $p = 0,006$). Не сообщалось о побочных эффектах, вызванных лекарственными средствами, или о прогрессировании заболевания в группе пидотимода. В представленном исследовании прием пидотимода привел к значительному уменьшению клинических симптомов заболевания, в частности лихорадки [37].

В литературе также представлено исследование, в котором препарат назначали в виде монотерапии для профилактики обострений хронического бронхита (ХБ). Пидотимод или плацебо назначали 181 пациенту с ХБ в дозе 800 мг в сутки в течение 60 дней, что соответствовало периоду наблюдения за пациентами. В результатах исследования

было показано, что в период терапии и контрольного наблюдения достоверно и прогрессивно снижалась частота обострений ХБ ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что пидотимод повышает функциональный ответ Т-лимфоцитов, которые при определенных состояниях действуют как координаторы специфического иммунитета. Препарат также стимулирует образование Т- и В-лимфоцитов, улучшая соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, увеличивает продукцию цитокинов (в частности интерлейкина IL-2), активизирует выработку гамма-интерферона – естественно-го противовирусного агента организма [38].

Схожие результаты были получены в результате проведения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором участвовали 137 пациентов с ХБ. Итальянские авторы показали, что применение пидотимода в течение 7 дней в сочетании с антибиотиком, а затем 8 дней в виде монотерапии в дозе 800 мг два раза в сутки достоверно способствовало сокращению длительности обострения ХБ [39].

ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

В метаанализе, оценивающем эффективность и безопасность пидотимода, представлены 29 рандомизированных контролируемых испытаний, в которые были включены 4 344 педиатрических пациента. Авторы исследований, включенных в представленный метаанализ, сделали следующие ключевые выводы:

- Применение пидотимода значительно сократило продолжительность таких симптомов, как кашель и лихорадка.
- Использование препарата увеличило уровень сыровоточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+) в крови.
- Лечение пидотимодом привело к значительному снижению случаев рецидивов респираторных инфекций ($p < 0,00001$) по сравнению с традиционными методами лечения [40].

Согласно имеющимся данным, назначение пидотимода следует рассматривать при лечении острых респираторных заболеваний у детей, а также при обострении ХБ и хронической обструктивной легочной болезни у взрослых. Помимо снижения частоты рецидивов, пидотимод приводит к быстрому выздоровлению, снижает потребность в назначении антибактериальной терапии и других симптоматических схем лечения. Иммуностимуляция пидотимодом также открыла путь для его использования при пневмонии и остром бронхите [41].

ОСОБЕННОСТИ ПРИЕМА И ДОЗИРОВКИ ПРЕПАРАТА

Имунорикс (пидотимод) – единственный системный иммуномодулятор, который включен в классификацию ВОЗ для использования в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций.

Показаниями применения препарата Имунорикс является иммунокоррекция при бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях верхних и нижних отделов дыха-

тельных путей. Среди побочных действий описан один случай синдрома Шенлейна – Геноха на 1 млн пациентов, получавших пидотимод. Препарат обладает высокой биодоступностью при пероральном использовании: пик его концентрации в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема, биодоступность составляет 43–45% независимо от дозы, но абсорбция сильно зависит от сопутствующего приема пищи, при этом пероральная биодоступность снижается примерно до 50%. Поэтому препарат следует принимать за 2 ч до или через 2 ч после еды. Взрослым Имунорикс назначается по 800 мг 2 р/сут вне приема пищи в течение 15 дней. Детям старше 3 лет по 400 мг 2 р/сут вне приема пищи в течение 15 дней. Максимальная доза для взрослых составляет 1,6 г/сут, для детей – 800 мг/сут. Противопоказаниями к применению являются детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к пидотимоду. Не рекомендуется применять при беременности и в период лактации¹.

Вышеуказанные характеристики позволяют считать препарат Имунорикс иммуномодулятором, воздействующим одновременно на несколько звеньев иммунного ответа с возможностью его применения как в острой фазе заболе-

вания, так и в качестве профилактики частых респираторных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре показано, что иммунная дисрегуляция, связанная с врожденными и адаптивными иммунными ответами, была идентифицирована при различных заболеваниях дыхательных путей. Клинический опыт применения пидотимода показал, что препарат способен положительно влиять на иммунные ответы у пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями (в т.ч. с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2). Проведенные исследования убедительно доказывают доминирующую роль пидотимода в качестве адъювантного лечения затяжных респираторных заболеваний у взрослых. Среди доступных в настоящее время в России иммуномодуляторов Имунорикс потенциально может стать одним из наиболее эффективных препаратов для лечения и профилактики инфекций дыхательных путей на амбулаторном этапе лечения.



Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021

Принята в печать / Accepted 15.02.2021

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Имунорикс (регистрационный номер пер. №: ЛСР-005105/07 от 24.12.07).

Список литературы

- Ferrario B.E., Garuti S., Braido F., Canonica G.W. Pidotimod: the State of Art. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):8. doi: 10.1186/s12948-015-0012-1.
- Caramia G., Clemente E., Solli R., Mei V., Cera R., Carnelli V. et al. Efficacy and Safety of Pidotimod in the Treatment of Recurrent Respiratory Infections in Children. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1480–1484.
- Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the Management of Recurrent Pharyngotonsillar Infections in Childhood. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1511–1516.
- Karevold G., Kvestad E., Nafstad P., Kvaerner K.J. Respiratory Infections in Schoolchildren: Co-Morbidity and Risk Factors. *Arch Dis Child*. 2006;91(5):391–395. doi: 10.1136/adc.2005.083881.
- Forsell G., Håkansson A., Månsson N.O. Risk Factors for Respiratory Tract Infections in Children Aged 2–5 Years. *Scand J Prim Health Care*. 2001;19(2):122–125. doi: 10.1080/028134301750235376.
- De Martino M., Ballotti S. The Child with Recurrent Respiratory Infections: Normal or Not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(Suppl 18):13–18. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
- Van de Pol A.C., van der Gugten A.C., van der Ent C.K., Schilder A.G., Benthem E.M., Smit H.A. et al. Referrals for Recurrent Respiratory Tract Infections Including Otitis Media in Young Children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(6):906–910. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.03.003.
- Коровина Н.А., Заплатникова Л.В., Шамрай Л.М. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп у детей: современные возможности профилактики и лечения. *ПМЖ*. 2009;19:1230–1233. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_i_gripp_u_detey_sovremennye_vozmoghnosti_profilaktiki_i_lecheniya/.
- Савенкова М.С., Абрамова Н.А., Абрамов А.Д. Особенности течения и лечения респираторных инфекций у детей с аллергией. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(5):80–85. doi: 10.15690/vsp.v13i5.1154.
- Masihi K.N. Immunomodulators in Infectious Diseases: Panoply of Possibilities. *Int J Immunopharmacol*. 2000;22(12):1083–1091. doi: 10.1016/S0192-0561(00)00074-6.
- Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100–108. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31403>.
- Лусс Л.В. Место иммуномодуляторов в общеклинической практике. Когда, кому, зачем? *Доктор.Ру. Аллергология. Дерматология*. 2015;7(7):5–10. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/allergologiya/mesto-immunomodulyatorov-v-obshcheklinicheskoy-praktike-kogda-komu-zachem/>.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Giagulli C., Noerder M., Avolio M., Becker P.D., Fiorentini S., Guzman C.A., Caruso A. Pidotimod Promotes Functional Maturation of Dendritic Cells and Displays Adjuvant Properties at the Nasal Mucosa Level. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(12):1366–1373. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.010.
- De Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N. et al. Fatal Outcome of Human Influenza A (H5N1) Is Associated with High Viral Load and Hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006;12(10):1203–1207. doi: 10.1038/nm1477.
- Othumpangat S., Regier M., Piedimonte G. Nerve Growth Factor Modulates Human Rhinovirus Infection in Airway Epithelial Cells by Controlling ICAM-1 Expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(10):L1057–1066. doi: 10.1152/ajplung.00365.2011.
- Kobasa D., Jones S.M., Shinya K., Kash J.C., Copps J., Ebihara H. et al. Aberrant Innate Immune Response in Lethal Infection of Macaques with the 1918 Influenza Virus. *Nature*. 2007;445(7125):319–323. doi: 10.1038/nature05495.
- Heikkinen T., Järvinen A. The Common Cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–59. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
- Smith A.M., McCullers J.A. Secondary Bacterial Infections in Influenza Virus Infection Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;385:327–356. doi: 10.1007/82_2014_394.
- Topham N.J., Hewitt E.W. Natural Killer Cell Cytotoxicity: How Do They Pull the Trigger? *Immunology*. 2009;128(1):7–15. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03123.x.
- Kash J.C., Xiao Y., Davis A.S., Walters K.A., Chertow D.S., Easterbrook J.D. et al. Treatment with the Reactive Oxygen Species Scavenger EUK-207 Reduces Lung Damage and Increases Survival during 1918 Influenza Virus Infection in Mice. *Free Radic Biol Med*. 2014;67:235–247. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.014.
- Kash J.C., Taubenberger J.K. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis. *Am J Pathol*. 2015;185(6):1528–1536. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
- Welliver R.C., Garofalo R.P., Ogra P.L. Beta-Chemokines, But Neither T Helper Type 1 Nor T Helper Type 2 Cytokines, Correlate with Severity of Illness During Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(5):457–461. doi: 10.1097/00006454-200205000-00033.
- Giagulli C., Noerder M., Avolio M., Becker P.D., Fiorentini S., Guzman C.A., Caruso A. Pidotimod Promotes Functional Maturation of Dendritic Cells and Displays Adjuvant Properties at the Nasal Mucosa Level. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(12):1366–1373. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.010.
- Fogli M., Caccuri F., Iaria M.L., Giagulli C., Corbellini S., Campilongo F. et al. The Immunomodulatory Molecule Pidotimod Induces the Expression of the NOD-Like Receptor NLRP12 and Attenuates TLR-Induced Inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(4):753–766. Available at: https://www.researchgate.net/publication/271331182_The_immunomodulatory_molecule_pidotimod_induces_the_expression_of_the_NOD-like_receptor_NLRP12_and_attenuates_TLR-induced_inflammation.

26. Auteri A., Pasqui A.L., Bruni F., Saletti M., Di Renzo M., Bova G. Effect of Pidotimod, A New Immunostimulating Agent, on Some Aspects of Immune Response. In Vitro Study. *Pharmacol Res.* 1992;26(Suppl 2):196–197. doi: 10.1016/1043-6618(92)90662-u.
27. Zuccotti G.V., Mameli C., Trabattini D., Beretta S., Biasin M., Guazzarotti L., Clerici M. Immunomodulating Activity of Pidotimod in Children with Down Syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(1):253–258. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236045723_Immunomodulating_activity_of_Pidotimod_in_children_with_Down_Syndrome.
28. Migliorati G., D'Adamio L., Coppi G., Nicoletti I., Riccardi C. Pidotimod Stimulates Natural Killer Cell Activity and Inhibits Thymocyte Cell Death. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1992;14(4):737–748. doi: 10.3109/08923799209009231.
29. D'Angelo L., De Ponti F., Crema F., Caravaggi M., Crema A. Effect of Food on the Bioavailability of Pidotimod in Healthy Volunteers. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1473–1475.
30. Riboldi P., Gerosa M., Meroni P.L. Pidotimod: A Reappraisal. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):255–262. doi: 10.1177/039463200902200201.
31. De la Torre González C., Pacheco Ríos A., Escalante Domínguez A.J., del Río Navarro B.E. Metaanálisis Comparativo de los Inmunostimulantes Utilizados en Pediatría en México = Comparative Meta-Analysis of Immunostimulant Agents Used in Pediatric Patients in Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2005;52(1):25–38. Available at: <https://europepmc.org/article/med/15957470>.
32. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective Effects of Pidotimod against Experimental Bacterial Infections in Mice. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1417–1421.
33. Santamaria F., Montella S., Stocchero M., Pirillo P., Bozzetto S., Giordano G. et al. Effects of Pidotimod and Bifidobacteria Mixture on Clinical Symptoms and Urinary Metabolomic Profile of Children with Recurrent Respiratory Infections: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101818. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101818.
34. Carta S., Silvestri M., Rossi G.A. Modulation of Airway Epithelial Cell Functions by Pidotimod: NF- κ B Cytoplasmic Expression and Its Nuclear Translocation Are Associated with an Increased TLR-2 Expression. *Ital J Pediatr.* 2013;39:29. doi: 10.1186/1824-7288-39-29.
35. Puggioni F., Alves-Correia M., Mohamed M.F., Stomeo N., Mager R., Marinoni M. et al. Immunostimulants in Respiratory Diseases: Focus on Pidotimod. *Multidiscip Respir Med.* 2019;14:31. doi: 10.1186/s40248-019-0195-2.
36. Trabattini D., Clerici M., Centanni S., Mantero M., Garziano M., Blasi F. Immunomodulatory Effects of Pidotimod in Adults with Community-Acquired Pneumonia Undergoing Standard Antibiotic Therapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;44:24–29. doi: 10.1016/j.pupt.2017.03.005.
37. Ucciferri C., Barone M., Vecchiet J., Falasca K. Pidotimod in Paucisymptomatic SARS-CoV2 Infected Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020048. doi: 10.4084/MJHID.2020.048.
38. Bisetti A., Ciappi G., Bariffi F., Catena E., Rocco V., Vaccaro A. et al. Evaluation of the Efficacy of Pidotimod in the Exacerbations in Patients Affected with Chronic Bronchitis. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1499–1502.
39. Pozzi E., Dolcetti A., Orlandi O., Cirianni C., Moreo G., Piacenza G. et al. Pidotimod in the Treatment of Patients Affected by Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1495–1498.
40. Niu H., Wang R., Jia Y.T., Cai Y. Pidotimod, An Immunostimulant in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int Immunopharmacol.* 2019;67:35–45. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.043.
41. Mahashur A., Thomas P.K., Mehta P., Nivangune K., Muchhala S., Jain R. Pidotimod: In-Depth Review of Current Evidence. *Lung India.* 2019;36(5):422–433. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_39_19.
1. Ferrario B.E., Garuti S., Braidò F., Canonica G.W. Pidotimod: the State of Art. *Clin Allergy.* 2015;13(1):8. doi: 10.1186/s12948-015-0012-1.
2. Caramia G., Clemente E., Solli R., Mei V., Cera R., Carnelli V. et al. Efficacy and Safety of Pidotimod in the Treatment of Recurrent Respiratory Infections in Children. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1480–1484.
3. Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the Management of Recurrent Pharyngotonsillar Infections in Childhood. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1511–1516.
4. Karevold G., Kvestad E., Nafstad P., Kvaerner K.J. Respiratory Infections in Schoolchildren: Co-Morbidity and Risk Factors. *Arch Dis Child.* 2006;91(5):391–395. doi: 10.1136/adc.2005.083881.
5. Forsell G., Håkansson A., Månsson N.O. Risk Factors for Respiratory Tract Infections in Children Aged 2–5 Years. *Scand J Prim Health Care.* 2001;19(2):122–125. doi: 10.1080/028134301750235376.
6. De Martino M., Ballotti S. The Child with Recurrent Respiratory Infections: Normal or Not? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(Suppl 18):13–18. doi: 10.1111/j.1399–3038.2007.00625.x.
7. Van de Pol A.C., van der Gugten A.C., van der Ent C.K., Schilder A.G., Benthem E.M., Smit H.A. et al. Referrals for Recurrent Respiratory Tract Infections Including Otitis Media in Young Children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(6):906–910. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.03.003.
8. Korovina N.A., Zaplatnikova L.V., Shamray L.M. Acute Respiratory Viral Infections and Influenza in Children: Modern Possibilities of Prevention and Treatment. *RMJ = RMZH.* 2009;19(1230–1233 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_i_gripp_u_detey_sovremennyye_vozmoghnosti_profilaktiki_i_lecheniya/.
9. Savenkova M.S., Abramova N.A., Abramov A.D. Features of the Progression and Treatment of Respiratory Infections in Children with Allergies. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(5):80–85. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i5.1154.
10. Masihi K.N. Immunomodulators in Infectious Diseases: Panoply of Possibilities. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(12):1083–1091. doi: 10.1016/s0192-0561(00)00074-6.
11. Karaulov A., Kalyuzhin O. Immunotherapy for Infectious Diseases: Challenges and Prospects. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013;85(11):100–108. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31403>.
12. Luss L. Immunomodulatory Agents in General Clinical Practice: When, to Whom and Why to Administer? *Doctor.Ru. Allergologiya. Dermatologiya = Doctor.Ru. Allergy. Dermatology.* 2015;7(7):5–10. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/allergologiya/mesto-immunomodulyatorov-v-obshcheklinicheskoy-praktike-kogda-komu-zachem/>.
13. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
14. Giagulli C., Noerder M., Avolio M., Becker P.D., Fiorentini S., Guzman C.A., Caruso A. Pidotimod Promotes Functional Maturation of Dendritic Cells and Displays Adjuvant Properties at the Nasal Mucosa Level. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(12):1366–1373. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.010.
15. De Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N. et al. Fatal Outcome of Human Influenza A (H5N1) Is Associated with High Viral Load and Hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12(10):1203–1207. doi: 10.1038/nm1477.
16. Othumpangat S., Regier M., Piedimonte G. Nerve Growth Factor Modulates Human Rhinovirus Infection in Airway Epithelial Cells by Controlling ICAM-1 Expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(10):L1057–1066. doi: 10.1152/ajplung.00365.2011.
17. Kobasa D., Jones S.M., Shinya K., Kash J.C., Copps J., Ebihara H. et al. Aberrant Innate Immune Response in Lethal Infection of Macaques with the 1918 Influenza Virus. *Nature.* 2007;445(7125):319–323. doi: 10.1038/nature05495.
18. Heikkinen T., Järvinen A. The Common Cold. *Lancet.* 2003;361(9351):51–59. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
19. Smith A.M., McCullers J.A. Secondary Bacterial Infections in Influenza Virus Infection Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;385:327–356. doi: 10.1007/82_2014_394.
20. Topham N.J., Hewitt E.W. Natural Killer Cell Cytotoxicity: How Do They Pull the Trigger? *Immunology.* 2009;128(1):7–15. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03123.x.
21. Kash J.C., Xiao Y., Davis A.S., Walters K.A., Chertow D.S., Easterbrook J.D. et al. Treatment with the Reactive Oxygen Species Scavenger EUK-207 Reduces Lung Damage and Increases Survival during 1918 Influenza Virus Infection in Mice. *Free Radic Biol Med.* 2014;67:235–247. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.014.
22. Kash J.C., Taubenberger J.K. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015;185(6):1528–1536. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
23. Welliver R.C., Garofalo R.P., Ogra P.L. Beta-Chemokines, But Neither T Helper Type 1 Nor T Helper Type 2 Cytokines, Correlate with Severity of Illness During Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(5):457–461. doi: 10.1097/00006454-200205000-00033.
24. Giagulli C., Noerder M., Avolio M., Becker P.D., Fiorentini S., Guzman C.A., Caruso A. Pidotimod Promotes Functional Maturation of Dendritic Cells and Displays Adjuvant Properties at the Nasal Mucosa Level. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(12):1366–1373. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.010.
25. Fogli M., Caccuri F., Iaria M.L., Giagulli C., Corbellini S., Campilongo F. et al. The Immunomodulatory Molecule Pidotimod Induces the Expression of the NOD-Like Receptor NLRP12 and Attenuates TLR-Induced Inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(4):753–766. Available at: https://www.researchgate.net/publication/271331182_The_immunomodulatory_molecule_pidotimod_induces_the_expression_of_the_NOD-like_receptor_NLRP12_and_attenuates_TLR-induced_inflammation.
26. Auteri A., Pasqui A.L., Bruni F., Saletti M., Di Renzo M., Bova G. Effect of Pidotimod, A New Immunostimulating Agent, on Some Aspects of Immune Response. In Vitro Study. *Pharmacol Res.* 1992;26(Suppl 2):196–197. doi: 10.1016/1043-6618(92)90662-u.

References

27. Zuccotti G.V., Mameli C., Trabattani D., Beretta S., Biasin M., Guazzarotti L., Clerici M. Immunomodulating Activity of Pidotimod in Children with Down Syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27(1):253–258. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236045723_Immunomodulating_activity_of_Pidotimod_in_children_with_Down_Syndrome.
28. Migliorati G., D'Adamo L., Coppi G., Nicoletti I., Riccardi C. Pidotimod Stimulates Natural Killer Cell Activity and Inhibits Thymocyte Cell Death. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1992;14(4):737–748. doi: 10.3109/08923979209009231.
29. D'Angelo L., De Ponti F., Crema F., Caravaggi M., Crema A. Effect of Food on the Bioavailability of Pidotimod in Healthy Volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1473–1475.
30. Riboldi P., Gerosa M., Meroni P.L. Pidotimod: A Reappraisal. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):255–262. doi: 10.1177/039463200902200201.
31. De la Torre González C., Pacheco Ríos A., Escalante Domínguez A.J., del Río Navarro B.E. Metaanálisis Comparativo de los Inmunoestimulantes Utilizados en Pediatría en México = Comparative Meta-Analysis of Immunoestimulant Agents Used in Pediatric Patients in Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2005;52(1):25–38. Available at: <https://europepmc.org/article/med/15957470>.
32. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective Effects of Pidotimod against Experimental Bacterial Infections in Mice. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1417–1421.
33. Santamaria F., Montella S., Stocchero M., Pirillo P., Bozzetto S., Giordano G. et al. Effects of Pidotimod and Bifidobacteria Mixture on Clinical Symptoms and Urinary Metabolomic Profile of Children with Recurrent Respiratory Infections: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;58:101818. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101818.
34. Carta S., Silvestri M., Rossi G.A. Modulation of Airway Epithelial Cell Functions by Pidotimod: NF- κ B Cytoplasmic Expression and Its Nuclear Translocation Are Associated with an Increased TLR-2 Expression. *Ital J Pediatr*. 2013;39:29. doi: 10.1186/1824-7288-39-29.
35. Puggioni F., Alves-Correia M., Mohamed M.F., Stomeo N., Mager R., Marinoni M. et al. Immunostimulants in Respiratory Diseases: Focus on Pidotimod. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:31. doi: 10.1186/s40248-019-0195-2.
36. Trabattani D., Clerici M., Centanni S., Mantero M., Garziano M., Blasi F. Immunomodulatory Effects of Pidotimod in Adults with Community-Acquired Pneumonia Undergoing Standard Antibiotic Therapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;44:24–29. doi: 10.1016/j.pupt.2017.03.005.
37. Ucciferri C., Barone M., Vecchiet J., Falasca K. Pidotimod in Paucisymptomatic SARS-CoV2 Infected Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020048. doi: 10.4084/MJHID.2020.048.
38. Bisetti A., Ciappi G., Bariffi F., Catena E., Rocco V., Vaccaro L. et al. Evaluation of the Efficacy of Pidotimod in the Exacerbations in Patients Affected with Chronic Bronchitis. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1499–1502.
39. Pozzi E., Dolcetti A., Orlandi O., Cirianni C., Moreo G., Piacenza G. et al. Pidotimod in the Treatment of Patients Affected by Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1495–1498.
40. Niu H., Wang R., Jia Y.T., Cai Y. Pidotimod, An Immunostimulant in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:35–45. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.043.
41. Mahashur A., Thomas P.K., Mehta P., Nivangune K., Muchhala S., Jain R. Pidotimod: In-Depth Review of Current Evidence. *Lung India*. 2019;36(5):422–433. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_39_19.

Информация об авторах:

Морозова Светлана Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; doctormorozova@mail.ru
Селезнева Лилия Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; lily.selezneva@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctormorozova@mail.ru
Liliya V. Selezneva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; lily.selezneva@gmail.com

Базисный принцип патогенетической терапии гнойно-воспалительной патологии лор-органов

А.В. Гуров^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9811-8397, alex9999@inbox.ru

М.А. Юшкина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9823-1047, yushkina.ma@gmail.com

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

Резюме

Характер клинических проявлений гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов определяется в первую очередь локализацией процесса, а кроме того, выраженностью реакций общего и местного воспаления. В связи с этим авторы статьи предлагают рассмотреть основные факторы патогенеза, детерминирующие последовательность и взаимосвязь стадий воспалительной реакции: отек, покраснения, повышения температуры, боли и нарушения функции. Особая роль в осуществлении регуляторных механизмов воспаления принадлежит активным молекулам – так называемым медиаторам воспаления. Авторы статьи рассматривают основные клеточные и плазменные медиаторы, делая вывод о том, что большинство осуществляемых ими эффектов сопровождается нарушением целостности сосудистой стенки, экссудацией, отеком и набуханием тканей. Подобная реакция является в целом неспецифической и наблюдается при целом ряде воспалительных заболеваний лор-органов, таких как острый ринит, аллергический ринит, острый синусит, евстахиит, острый средний отит. Данное обстоятельство позволяет авторам сделать вывод о необходимости местного терапевтического воздействия именно на это звено патогенеза. В клинической практике хорошо себя зарекомендовали препараты на основе ксилометазолина. Препараты этой группы по своему фармакологическому действию являются альфа-адреномиметиками, оказывающими влияние как на α_1 , так и на α_2 -адренергические рецепторы, расположенные в мышечном слое сосудистой стенки, что сопровождается вазоконстрикцией сосудов слизистой оболочки полости носа и, как результат, уменьшением отека и улучшением функции носового дыхания.

Ключевые слова: воспаление, лор-органы, ринит, синусит, средний отит, ксилометазолин

Для цитирования: Гуров А.В., Юшкина М.А. Базисный принцип патогенетической терапии гнойно-воспалительной патологии лор-органов. *Медицинский совет*. 2021;(4):96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-96-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The basic principle of pathogenetic therapy of purulent-inflammatory pathology of ENT organs

Alexander V. Gurov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9811-8397, alex9999@inbox.ru

Marina A. Yushkina^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9823-1047, yushkina.ma@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

The nature of the clinical manifestations of purulent-inflammatory diseases of the ENT organs is determined, first of all, by the localization of the process, and in addition, by the severity of the reactions of general and local inflammation. In this regard, the authors of the article propose to consider the main factors of pathogenesis that determine the sequence and relationship of the stages of the inflammatory response: edema, redness, fever, pain and dysfunction. A special role in the implementation of the regulatory mechanisms of inflammation belongs to active molecules, the so-called inflammatory mediators. The authors of the article consider the main cellular and plasma mediators, concluding that most of the effects they carry out are accompanied by a violation of the integrity of the vascular wall, exudation, edema and tissue swelling. A similar reaction is, in general, nonspecific and is observed in a number of inflammatory diseases of the ENT organs, such as acute rhinitis, allergic rhinitis, acute sinusitis, eustachitis, acute otitis media. This circumstance allows the authors to conclude that a local therapeutic effect is necessary on this particular link of pathogenesis. To this end, the authors of the article propose the use of nasal decongestants, drugs with an alpha-adrenomimetic effect, which effectively relieve swelling of the nasal mucosa and facilitate nasal breathing. In clinical practice, preparations based on xylometazoline have proven themselves well.

Keywords: inflammation, ENT organs, rhinitis, sinusitis, otitis media, xylometazoline

For citation: Gurov A.V., Yushkina M.A. The basic principle of pathogenetic therapy of purulent-inflammatory pathology of ENT organs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):96–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-96-102.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современный подход к терапии воспалительных заболеваний лор-органов требует от врача-оториноларинголога четкого понимания этиологии и патогенеза данных нозологических форм, что позволяет выбирать наиболее рациональную, максимально эффективную и безопасную схему лечения. В связи с этим необходимо помнить, что близкое расположение, общий принцип анатомического строения и физиологических механизмов лор-органов определяют сходство и закономерность протекающих в них патологических процессов. Так, содружественная активность компонентов эпителиальной выстилки верхних дыхательных путей и среднего уха обуславливает, с одной стороны, эффективную защиту от патогенных внешних факторов, а с другой – создает благоприятные условия для распространения инфекции из одного органа в другой. Это обстоятельство позволяет рассматривать воспаление слизистой оболочки как ключевой момент патогенеза практически всех гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Воспаление (*inflammatio*, от лат. *inflammare* – ‘воспламенять’) в общем можно определить как сформированную в ходе эволюции реакцию макроорганизма на местное повреждение, сопровождающуюся явлениями альтерации, нарушения микроциркуляции и механизмами пролиферации, целью которых является локализация, уничтожение и элиминация повреждающего фактора, а также восстановление поврежденных клеток и тканей [1].

Альтерация – это патологический механизм, возникающий под воздействием разнообразных внешних и внутренних повреждающих факторов, в результате чего осуществляется воздействие активных форм кислорода и лизосомальных ферментов фагоцитарных клеток на тканевые структуры, что приводит к развитию ацидоза, повышению онкотического давления и усилению проницаемости клеточных мембран и, как следствие, к дистрофии или некрозу клеток [1]. Данный процесс, в свою очередь, запускает синтез и высвобождение большого количества биологически активных веществ, так называемых медиаторов, регулирующих и координирующих основные звенья воспалительной реакции: хемотаксис клеток в очаг воспаления, экссудацию, повышение проницаемости сосудистых стенок и др.

Медиаторы воспаления по происхождению можно разделить на 2 большие группы: гуморальные и клеточные. К гуморальным медиаторам относят вещества, которые присутствуют в плазме крови в неактивном состоянии, например, компоненты комплемента, факторы свертывающей системы, кинины и многие другие. В то же время клеточные медиаторы воспаления могут как находиться в клетках до развития воспаления (ферменты лизосом, нейропептиды, вазоактивные амины), так и синтезироваться непосредственно под воздействием

повреждающих факторов (цитокины, лимфокины, эйкозаноиды) в ходе воспалительной реакции. Наиболее часто источниками клеточных медиаторов воспаления становятся форменные элементы крови – нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тромбоциты, макрофаги [1–3].

Среди факторов, продуцируемых нейтрофилами, наибольшее значение имеют протеазы – ферменты, которые участвуют в образовании кининов и компонентов комплемента (C3a, C3b). Кроме того, нейтрофилы способны синтезировать простагландины и другие эйкозаноиды, активировать процессы коагуляции и фибринолиза.

Макрофаги вырабатывают простагландин E2 (PGE2), лейкотриены и тромбоксаны, которые, помимо прочего, препятствуют высвобождению клеточных медиаторов воспаления, а кроме того, уменьшают процесс агрегации тромбоцитов, тем самым оказывая противовоспалительный эффект. Эозинофилы являются основными продуцентами ферментов гистаминазы, кинаиназы, лизофосфалипазы и фосфолипазы D, которые обладают цитотоксическими свойствами, нейтрализуют продукты распада тучных клеток, подавляют высвобождение гистамина. Тучные клетки и базофилы способны выделять такие активные вещества, как гистамин и серотонин, гепарин, факторы хемотаксиса лейкоцитов; тромбоциты же прежде всего являются источником разнообразных факторов роста и свертывания, вазоактивных аминов и липидов [3].

Кинины (брадикинин и каллидин) – вазоактивные пептиды, которые синтезируются в плазме и тканевой жидкости из α 2-глобулинов под влиянием калликреинов. Кинины способствуют расширению сосудов, повышают проницаемость венул, стимулируют выход Т-лимфоцитов в очаг воспаления, потенцируют синтез простагландинов и высвобождение гистамина. Важную роль кинины играют и в регуляции репаративных процессов посредством пролиферации фибробластов и синтеза коллагена [1].

Участие ферментов лизосом в ходе воспалительной реакции обусловлено, помимо непосредственной утилизации погибших клеток, также лизисом субэндотелиального матрикса, истончением и фрагментацией эндотелиальных клеток микрососудов, что сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки, геморрагией и тромбозом. Протеолитические ферменты, выделяемые нейтрофилами, такими как коллагеназы, эластаза, катепсин G, принимают непосредственное участие в адгезии чужеродных агентов и механизме фагоцитоза [1].

Эйкозаноиды являются еще одним важным звеном воспаления. Это медиаторы, выделяемые моноцитами и макрофагами, преимущественным действием которых являются привлечение лейкоцитов в очаг воспаления и поддержание эффекта лейкоцитарной инфильтрации. К эйкозаноидам традиционно относят простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, простациклины и многие другие медиаторы. Основным эффектом простагландинов является модулирование воспалительного процесса за счет процессов экссудации, эмиграции, дегрануляции лейкоцитов, а также фагоцитоза. PGE2, кроме того, обладает выраженным пирогенным действием и участвует в развитии лихорадки [1, 3–5].

Лейкотриены способствуют сокращению гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, спазму сосудов и повышению проницаемости сосудистой стенки, а кроме того, потенцируют сужение бронхов, развитие воспалительного отека, миграцию эозинофилов в очаг воспаления, усиление продукции слизи и нарушению ее транспорта. Тромбоксаны вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов, повышают процесс тромбообразования, оказывают вазоспастическое действие [6, 7].

Основными медиаторами нарушения микроциркуляции, возникающей в очаге воспаления, принято считать гистамин и серотонин. Стоит отметить, что возможные варианты развития событий, опосредованные действием серотонина, коррелируют непосредственно с его концентрацией: в нормальных физиологических условиях, когда его уровень минимален, серотонин вызывает спазм сосудов и повышает их тонус, а при развитии воспаления, когда концентрация серотонина значительно повышается, наблюдается эффект вазодилатации и резкого усиления проницаемости сосудистой стенки [1, 8]. Что касается гистамина, то его непосредственное воздействие на H1- и H2-рецепторы способствует расширению артериол и спазму венул, благодаря чему повышается давление в микроциркуляторном русле, а кроме того, осуществляются стимуляция или угнетение выхода лейкоцитов в очаг воспаления и их дегрануляция. Таким образом, гистамин может вызывать как воспалительные реакции, так и противовоспалительные эффекты, а за счет активации клеток соединительной ткани способен принимать участие и в репаративных процессах [1, 2, 9].

Компоненты комплемента являются одними из основных факторов-регуляторов воспаления, которые повышают проницаемость капилляров и посткапиллярных венул, регулируют процесс адгезии и фагоцитоза чужеродных частиц, микроорганизмов и погибших клеток [10].

Важная роль в индукции типовых патологических процессов в патогенезе воспаления отводится цитокинам, которые синтезируются моноцитами и макрофагами, а также нейтрофилами, лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными и другими клетками. Особую группу цитокинов составляют интерлейкины (ИЛ) – биологически активные молекулы, различные по своей молекулярной структуре, продуцируемые клетками в ответ на воздействие инфекционных, аллергических, токсических и других патогенных факторов, и регулирующие процессы общей и местной защиты макроорганизма. Основными эффектами, которые оказывают ИЛ, являются стимуляция пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, продукция иммуноглобулинов, хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления, синтез белков острой фазы воспаления и повышение температуры тела [1, 11].

Еще одной немаловажной группой цитокинов являются интерфероны, среди которых выделяют 3 подгруппы: α-, β- и γ-интерфероны, которые обеспечивают противоопухолевый иммунитет, иммунную цитотоксичность, вирулицидное действие, активацию моноцитов и макрофагов [12].

К медиаторам воспаления цитокинового ряда относятся также группа лимфокинов – молекул, продуцируемых активированными лимфоцитами. Лимфокинам отводится регулирующая роль по осуществлению взаимодействия между нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами в ходе реакции воспаления.

Говоря о цитокинах, необходимо заметить, что наряду с их несомненным положительным влиянием на последовательность реакций в патогенезе воспаления, а также на регуляцию баланса провоспалительных и противовоспалительных механизмов, цитокины способны стимулировать деструкцию соединительной ткани, обуславливая, таким образом, развитие патологических воспалительных реакций. Кроме того, именно цитокины осуществляют комплекс метаболических изменений, лежащих в основе общих проявлений воспаления, таких как лихорадка, анорексия, усиленный синтез белков острой фазы, активация гемопоэза и многих других [3, 6].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Реакции воспаления в целом можно разделить на местные и общие. К общим реакциям относят лихорадку, изменения обмена веществ, повышение общего количества лейкоцитов, диспротеинемию и дисбаланс факторов свертывающей системы. Местные реакции воспаления, описанные еще в период античности, включают в себя покраснение, отек, боль, локальное повышение температуры и нарушение функции пораженной ткани или органа [2].

Понимание этих процессов позволяет использовать в схеме лечения воспаления патогенетический принцип, т. е. воздействие непосредственно на один или несколько факторов патогенеза. Данный тезис справедлив и для большинства гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов, типичным признаком и проявлением которых являются отек и нарушение функции слизистой оболочки верхних дыхательных путей и среднего уха.

Наиболее часто описанные симптомы наблюдаются в условиях острого воспаления слизистой оболочки полости носа, обусловленного внедрением и размножением риновирусов, аденовирусов, вирусов гриппа и парагриппа, а также бактериальных возбудителей, таких как пневмококк, гемофильная палочка, β-гемолитический стрептококк группы А и многие другие [13, 14]. Развитию отека слизистой оболочки способствуют также травмы носа, инородные тела, вдыхание загрязненного воздуха и раздражение слизистой оболочки различными химическими веществами. Описанные изменения можно объединить под общим термином острый ринит (ОР), в течении которого различают несколько стадий [15, 16].

Стадия сухого раздражения, возникающая в начале заболевания и продолжающаяся до 1–2 суток, характеризуется появлением общих симптомов интоксикации – недомогания, усталости, головной боли и повышения температуры, чаще до субфебрильных цифр. На этой стадии слизистая оболочка полости носа гиперемирован-

ная, сухая, с полнокровными сосудами, что сопровождается симптомами сухости, ощущения жжения и щекотания в носу. Экссудат на этой стадии, как правило, отсутствует.

На стадии серозных выделений постепенно нарастают воспалительные явления, появляются выраженный отек слизистой оболочки и обильное серозное отделяемое.

Для 3-й стадии ОР типично появление уже слизистогнойных выделений, которые обусловлены продолжающимися явлениями экссудации, слущиванием эпителия слизистой, лизисом клеток и привлечением в очаг воспаления большого количества нейтрофилов и макрофагов, что обычно происходит на 4–5-й день от начала заболевания [14, 16].

Еще одной частой причиной отека слизистой полости носа являются аллергические заболевания, такие как аллергический ринит (АР), поллиноз. Аллергенами свойствами обладают пыльца растений (береза, ольха, тополь, грецкий орех, амброзия, сорные травы, злаковые), что чаще всего ассоциируется с сезонным течением аллергии, а кроме того, бытовые аллергены – домашняя и бумажная пыль, перо и пух птиц, шерсть домашних животных, являющиеся основными причинами круглогодичной формы АР. Особое значение в развитии реакции аллергического воспаления приобретают клещи рода *Dermatophagoides*, часто встречаемые в домашней пыли, на коврах и предметах обихода [17, 18].

При попадании аллергена на слизистую оболочку полости носа происходит его взаимодействие с иммуноглобулинами Е (Ig E), которое осуществляется на поверхности базофилов, что обуславливает продукцию гистамина и других медиаторов воспаления, вызывающих отек слизистой и обильную экссудацию. Несколько позже в собственном слое слизистой оболочки носа повышается содержание эозинофилов и базофилов, что также обусловлено непосредственным влиянием медиаторов тучных клеток. На поздних стадиях аллергической реакции приобретают значение Т-лимфоциты, взаимодействующие с антигенпредставляющими клетками, в результате чего синтезируются ИЛ-3 и ИЛ-4, которые повышают уровень IgE после повторных воздействий аллергенов [17–20].

Однако основную роль в развитии симптомов АР играют эозинофилы, привлеченные в очаг воспаления, в гранулах которых содержатся катионный белок эозинофилов, нейротоксин и фермент пероксидаза. Эти медиаторы взаимодействуют с компонентами базальной мембраны эпителия, вызывая ее повреждение и появление основных симптомов АР – ринореи, заложенности носа и приступов пароксизмального чихания [3, 17, 21, 22].

Отек слизистой оболочки полости носа приводит к еще одному неприятному последствию – затруднению дренажа околоносовых пазух через естественные соустья, расположенные в носовых ходах. При этом в пазухах создается отрицательное давление, начинается гиперпродукция слизи и нарушается работа мукоцилиарного транспорта, что, в свою очередь, способствует колонизации микроорганизмов и развитию воспаления сли-

зистой околоносовых пазух – острому синуситу (ОС) [23]. В качестве непосредственных возбудителей ОС чаще всего выступают вирусы и бактерии, реже – грибковая микробиота [24–26]. Под воздействием вирусов происходит первичное нарушение защитной функции клеточных оболочек, что приводит к внутриклеточному проникновению токсинов, выделяемых патогенными и транзиторными бактериями, и формированию вторичного, уже бактериального воспаления. Наиболее распространенными возбудителями бактериального ОС являются *Streptococcus pneumoniae*, гемофильная палочка, золотистый стафилококк, β -гемолитические стрептококки не группы А, несколько реже, преимущественно в детской практике, выделяются *Moraxella catarrhalis* [24, 25]. По длительности течения ОС подразделяют на острый – при сохранении симптомов заболевания до 4 недель, подострый – если длительность заболевания составляет от 4 до 12 недель, и хронический – если явления воспаления сохраняются более 3 месяцев. Явления воспаления при ОС сопровождаются заложенностью носа и затруднением носового дыхания, гипосмией, гнусавостью, наличием слизистогнойных выделений из носа, головной болью и болью в проекциях околоносовых пазух [23, 24].

Воспаление и отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей играют ключевую роль и в патогенезе острого среднего отита (ОСО) [27, 28]. В результате закупорки глоточного отверстия слуховой трубы, расположенного на латеральной стенке носоглотки, нарушается поступление воздуха в барабанную полость, что приводит к резкому понижению давления. На фоне отрицательного давления клетки слизистой оболочки барабанной полости начинают продуцировать трансудат, который впоследствии инфицируется за счет размножения патогенной и условно-патогенной бактериальной микрофлоры [29]. Эти явления наблюдаются в первой, доперфоративной, стадии ОСО, характеризуя последовательную стадийность процесса воспаления в среднем ухе – острый тубоотит, острый катаральный средний отит и острый доперфоративный средний отит. При этом пациента беспокоят нарастающая заложенность уха, ухудшение слуха, усиливающаяся пульсирующая боль в ухе, явления интоксикации. На следующем этапе происходит прорыв гноя из барабанной полости в наружный слуховой проход в результате нарушения целостности барабанной перепонки – перфоративная стадия ОСО. При этом характерно уменьшение болевых ощущений за счет снижения давления патологического секрета на стенки барабанной полости. Течение болезни обычно завершается на 3-й стадии (стадия репарации) купированием воспалительных явлений в ухе, рубцеванием перфорации перепонки и восстановлением остроты слуха [30, 31].

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Таким образом, подводя итог вышеизложенному, можно сделать вывод о том, что основным направлением патогенетической терапии ОР, синуситов, туботита и ОСО,

а также АР на начальном этапе воспаления является уменьшение отека слизистой оболочки, успешно достигаемое при использовании назальных деконгестантов (сосудосуживающих капель и спреев). Препараты этой группы по своему фармакологическому действию являются альфа-адреномиметиками, оказывающими влияние как на α_1 , так и на α_2 -адренергические рецепторы, расположенные в мышечном слое сосудистой стенки, что сопровождается вазоконстрикцией сосудов слизистой оболочки полости носа и, как результат, уменьшением отека и улучшением функции носового дыхания [14, 32, 33].

Большинство сосудосуживающих препаратов можно без рецепта приобрести в аптеках, следствием чего является самостоятельное и бесконтрольное их использование пациентами, что опасно развитием осложнений. Необходимо помнить, что длительное, более 7–10 дней, применение данных лекарственных средств приводит к угнетению эндогенной продукции норадреналина и снижению чувствительности к нему гладкой мускулатуры сосудистой стенки. При этом характерно развитие стойкого отека в полости носа и даже ремоделирование структуры самой слизистой оболочки, которые требуют еще более частого применения назальных деконгестантов за счет сокращения их терапевтического действия. Данных неприятностей легко избежать, помня об особенностях фармакологического действия этой группы препаратов и используя их строго при наличии показаний с соблюдением режима дозирования и длительности приема [34].

Одним из хорошо зарекомендовавших себя препаратов группы назальных деконгестантов является Отривин® 0,1% Увлажняющая формула спрей назальный дозированный. Основное действующее вещество – α -адреномиметик – 0,1%-ный раствор ксилометазолина гидрохлорида. В данной концентрации препарат назначают взрослым и детям старше 12 лет. Для использования у детей в возрасте от 2 лет применяют 0,05%-ный раствор ксилометазолина. Форма выпуска препарата – спрей, что делает его применение удобным в разных клинических ситуациях. Эффект от применения назального дозированного спрея Отривин® начинается уже через несколько минут после попадания на слизистую оболочку и продолжается до 12 ч. При этом происходит уменьшение отека слизистой оболочки и количества выделяемого назального секрета, что значительным образом улучшает носовое дыхание и общее самочувствие пациента [32, 35, 36].

Стоит отметить, что в настоящее время, помимо препарата Отривин® 0,1% Увлажняющая формула спрея назального, разработана целая линейка назальных лекарственных средств, позволяющих достичь хорошего терапевтического эффекта за счет использования комбинации лекарственных веществ.

К ним относятся препараты Отривин® 0,05% Для детей и Отривин® 0,1% Ментол®, выпускаемые в виде спреев во флаконах по 10 мл с дозирующим устройством. В состав препарата Отривин® 0,05% Для детей, помимо 0,05%-ного раствора ксилометазолина, включены сорбитол и метилгидроксипропилцеллюлоза, которые позволяют максимально нивелировать риски развития сухости и раздражения слизистой оболочки полости носа. В состав препарата Отривин® 0,1% Ментол® включены левоментол и цинеол (эвкалипт), которые дополнительно оказывают охлаждающий эффект и создают ощущение свежести [35–37].

Еще одним представителем сосудосуживающих препаратов является назальный спрей Отривин® Комплекс, в состав которого входят ипратропия бромид моногидрат 0,6 мг и ксилометазолина гидрохлорид 0,5 мг. Основное фармакологическое действие ипратропия бромида обусловлено антихолинергическим эффектом, вызывающим снижение назальной секреции и уменьшение ринореи за счет конкурентного ингибирования холинергических рецепторов, расположенных в эпителии слизистой оболочки полости носа. Препарат Отривин® Комплекс выпускается в виде спрея, что позволяет снизить риск передозировки, и показан для симптоматического лечения ОР, сопровождающегося сильной заложенностью носа и обильной ринореей. Кроме того, препарат может быть использован на начальных стадиях АР, также сопровождаемых обильными выделениями из носа. Необходимо помнить, что препарат предназначен для использования у пациентов старше 18 лет в режиме применения по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 2–3 раза в день продолжительностью не более 5–7 дней [38–40].

В ситуациях, когда необходимо быстро достичь эффекта восстановления функции носового дыхания, возможно применение лекарственной формы Отривин® Экспресс. Это спрей 0,05% раствора оксиметазолина с ароматом ментола, позволяющий достичь быстрого облегчения симптома заложенности носа уже через 25 с. Препарат показан к применению у взрослых и детей с 12 лет. Рекомендуемый режим дозирования: по одному впрыскиванию в каждую половину носа 1–2 раза в сутки [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назальные деконгестанты, в первую очередь линейка препаратов Отривин®, благодаря своей эффективности в отношении купирования симптомов заложенности носа и ринореи, могут быть использованы в качестве патогенетического средства в лечении воспалительной патологии верхних дыхательных путей и среднего уха. 

Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2021

Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы

- Новицкий В.В., Пузырев В.П., Уразова О.И. *Патофизиология*. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 592 с.
- Порядин Г.А., Шарпань Ю.В., Салмаси Ж.М. *Патофизиология*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 688 с.
- Abdulkhaleq L.A., Assi M.A., Abdullah R., Zamri-Saad M., Taufiq-Yap Y.H., Hezmee M.N.M. The Crucial roles of Inflammatory Mediators in Inflammation: A Review. *Vet World*. 2018;11(5):627–635. doi: 10.14202/vetworld.2018.627-635.
- Park J.Y., Pillinger M.H., Abramson S.B. Prostaglandin E2 Synthesis and Secretion: the Role of PGE2 Synthases. *Clin Immunol*. 2006;119(3):229–240. doi: 10.1016/j.clim.2006.01.016.
- Sakata D., Yao C., Narumiya S. Prostaglandin E2, an Immunoactivator. *J Pharmacol Sci*. 2010;112(1):1–5. doi: 10.1254/jphs.09r03cp.
- Jo-Watanabe A., Okuno T., Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3580. doi: 10.3390/ijms20143580.
- Kanaoka Y., Austen K.F. Roles of Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors in Immune Cell-Related Functions. *Adv Immunol*. 2019;142:65–84. doi: 10.1016/bs.ai.2019.04.002.
- Fouquet G., Coman T., Hermine O., Côté F. Serotonin, Hematopoiesis and Stem Cells. *Pharmacol Res*. 2019;140:67–74. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.005.
- Lieberman P. The Basics of Histamine Biology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(2 Suppl):S2–5. doi: 10.1016/j.anai.2010.08.005.
- Conigliaro P., Triggianese P., Ballanti E., Perricone C., Perricone R., Chimenti M.S. Complement, Infection, and Autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):532–541. doi: 10.1097/BOR.0000000000000633.
- Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., Hymowitz S.G. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71–109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.
- Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, Interferon-Like Cytokines, and Their Receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8–32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Панасов С.А. *Ринит*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446188.html>.
- Лопатин А.С. *Ринит*. М.: Литтерра; 2010. 424 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
- Beard S. Rhinitis. *Prim Care*. 2014;41(1):33–46. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.005.
- Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of Rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139–51. doi: 10.1111/cea.12780.
- Sur D.K., Plesa M.L. Treatment of Allergic Rhinitis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):985–992. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2015/1201/p985.html>.
- Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):261–278. doi: 10.1016/j.jac.2015.12.004.
- Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Фанта И.В., Павлова С.С. Аллергический ринит: современные аспекты терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(3):56–60. doi: 10.17116/otorinol-201883356.
- Sur D.K.C., Plesa M.L. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician*. 2018;98(3):171–176. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/0801/p171.html>.
- Meng Y., Wang C., Zhang L. Recent Developments and Highlights in Allergic Rhinitis. *Allergy*. 2019;74(12):2320–2328. doi: 10.1111/all.14067.
- Agnihotri N.T., McGrath K.G. Allergic and Nonallergic Rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):376–379. doi: 10.2500/aap.2019.40.4251.
- Whyte A., Boeddinghaus R. The Maxillary Sinus: Physiology, Development and Imaging Anatomy. *Dentomaxillofac Radiol*. 2019;48(8):20190205. doi: 10.1259/dmfr.20190205.
- Ah-See K. Sinusitis (Acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:0511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275132/>.
- Morcom S., Phillips N., Pastuszek A., Timperley D. Sinusitis. *Aust Fam Physician*. 2016;45(6):374–377. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/june/sinusitis/>.
- Raz E., Win W., Hagiwara M., Lui Y.W., Cohen B., Fatterpekar G.M. Fungal Sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2015;25(4):569–576. doi: 10.1016/j.nic.2015.07.004.
- Cunningham M., Guardiani E., Kim H.J., Brook I. Otitis Media. *Future Microbiol*. 2012;7(6):733–753. doi: 10.2217/fmb.12.38.
- Harnes K.M., Blackwood R.A., Burrows H.L., Cooke J.M., Harrison R.V., Passamani P.P. Otitis Media: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2013;88(7):435–440. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2013/1001/p435.html>.
- Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Юшкина М.А. Клинико-микробиологическое обоснование применения топических антимикробных препаратов при наружном и среднем отите. *Лечебное дело*. 2019;4(3):38–40. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12155.
- Shirai N., Preciado D. Otitis Media: What Is New? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;27(6):495–498. doi: 10.1097/MO0.0000000000000591.
- Leichtle A., Hoffmann TK, Wigand MC. Otitis Media – Definition, Pathogenese, Klinik, Diagnose und Therapie = Otitis Media: Definition, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Therapy. *Laryngorhinootologie*. 2018;97(7):497–508. doi: 10.1055/s-0044-101327.
- Гуров А.В., Юшкина М.А. Дифференцированный подход к терапии синдрома назальной обструкции. *Медицинский совет*. 2017;(16):55–59. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-55-59.
- Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal Decongestants in Monotherapy for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
- Wahid N.W.B., Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538318/>.
- Морозова С.В., Топоркова Л.А. Применение назальных деконгестантов для коррекции дыхательной и обонятельной функции носа. *Медицинский совет*. 2019;(8):60–65. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-60-65.
- Тарасова Г.Д., Кириченко И.М., Мирзабеян Е.В. Этот привычный диагноз «ринит». *Медицинский совет*. 2020;(6):22–30. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-22-30.
- Druce H.M., Ramsey D.L., Karnati S., Carr A.N. Topical Nasal Decongestant Oxymetazoline (0.05%) Provides Relief of Nasal Symptoms for 12 Hours. *Rhinology*. 2018;56(4):343–350. doi: 10.4193/Rhin17.150.
- Georgitis J.W., Banov C., Boggs P.B., Dockhorn R., Grossman J., Tinkelman D. et al. Ipratropium Bromide Nasal Spray in Non-Allergic Rhinitis: Efficacy, Nasal Cytological Response and Patient Evaluation on Quality of Life. *Clin Exp Allergy*. 1994;24(11):1049–1055. doi: 10.1111/j.1365-2222.1994.tb02742.x.
- Eccles R., Martensson K., Chen S.C. Effects of Intranasal Xylometazoline, Alone or in Combination with Ipratropium, in Patients with Common Cold. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(4):889–899. doi: 10.1185/03007991003648015.
- AlBalawi Z.H., Othman S.S., Alfaleh K. Intranasal Ipratropium Bromide for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD008231. doi: 10.1002/14651858.CD008231.pub3.

References

- Novitskiy V.V., Puzyrev V.P., Urazova O.I. *Pathophysiology*. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 592 p. (In Russ.)
- Poryadin G.A., Sharpan' Yu.V., Salmasi J.M. *Pathophysiology*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 688 p. (In Russ.)
- Abdulkhaleq L.A., Assi M.A., Abdullah R., Zamri-Saad M., Taufiq-Yap Y.H., Hezmee M.N.M. The Crucial roles of Inflammatory Mediators in Inflammation: A Review. *Vet World*. 2018;11(5):627–635. doi: 10.14202/vetworld.2018.627-635.
- Park J.Y., Pillinger M.H., Abramson S.B. Prostaglandin E2 Synthesis and Secretion: the Role of PGE2 Synthases. *Clin Immunol*. 2006;119(3):229–240. doi: 10.1016/j.clim.2006.01.016.
- Sakata D., Yao C., Narumiya S. Prostaglandin E2, an Immunoactivator. *J Pharmacol Sci*. 2010;112(1):1–5. doi: 10.1254/jphs.09r03cp.
- Jo-Watanabe A., Okuno T., Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3580. doi: 10.3390/ijms20143580.
- Kanaoka Y., Austen K.F. Roles of Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors in Immune Cell-Related Functions. *Adv Immunol*. 2019;142:65–84. doi: 10.1016/bs.ai.2019.04.002.
- Fouquet G., Coman T., Hermine O., Côté F. Serotonin, Hematopoiesis and Stem Cells. *Pharmacol Res*. 2019;140:67–74. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.005.
- Lieberman P. The Basics of Histamine Biology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(2 Suppl):S2–5. doi: 10.1016/j.anai.2010.08.005.
- Conigliaro P., Triggianese P., Ballanti E., Perricone C., Perricone R., Chimenti M.S. Complement, Infection, and Autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):532–541. doi: 10.1097/BOR.0000000000000633.
- Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., Hymowitz S.G. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71–109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.

12. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, Interferon-Like Cytokines, and Their Receptors. *Immunol Rev.* 2004;202:8–32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x.
13. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Panosov S.A. *Rhinitis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 96 p. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446188.html>. (In Russ.)
14. Lopatin A.S. *Rhinitis*. Moscow: Litterra; 2010. 424 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
15. Beard S. Rhinitis. *Prim Care.* 2014;41(1):33–46. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.005.
16. Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of Rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(9):1139–51. doi: 10.1111/cea.12780.
17. Sur D.K., Plesa M.L. Treatment of Allergic Rhinitis. *Am Fam Physician.* 2015;92(11):985–992. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2015/1201/p985.html>.
18. Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):261–278. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.004.
19. Yanov Yu.K., Ryazancev S.V., Artyushkin S.A., Fanta I.V., Pavlova S.S. Allergic Rhinitis: the Modern Aspects of therapy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2018;83(3):56–60. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883356.
20. Sur D.K.C., Plesa M.L. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician.* 2018;98(3):171–176. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/0801/p171.html>.
21. Meng Y., Wang C., Zhang L. Recent Developments and Highlights in Allergic Rhinitis. *Allergy.* 2019;74(12):2320–2328. doi: 10.1111/all.14067.
22. Agnihotri N.T., McGrath K.G. Allergic and Nonallergic Rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):376–379. doi: 10.2500/aap.2019.40.4251.
23. Whyte A., Boeddinghaus R. The Maxillary Sinus: Physiology, Development and Imaging Anatomy. *Dentomaxillofac Radiol.* 2019;48(8):20190205. doi: 10.1259/dmfr.20190205.
24. Ah-See K. Sinusitis (Acute). *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:0511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275132/>.
25. Morcom S., Phillips N., Pastuszek A., Timperley D. Sinusitis. *Aust Fam Physician.* 2016;45(6):374–377. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/june/sinusitis/>.
26. Raz E., Win W., Hagiwara M., Lui Y.W., Cohen B., Fatterpekar G.M. Fungal Sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2015;25(4):569–576. doi: 10.1016/j.nic.2015.07.004.
27. Cunningham M., Guardiani E., Kim H.J., Brook I. Otitis Media. *Future Microbiol.* 2012;7(6):733–753. doi: 10.2217/fmb.12.38.
28. Harmes K.M., Blackwood R.A., Burrows H.L., Cooke J.M., Harrison R.V., Passamani P.P. Otitis Media: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2013;88(7):435–440. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2013/1001/p435.html>.
29. Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Yushkina M.A. Clinical and Microbiological Reasons for the Use of Topical Antimicrobial Agents for Otitis Externa and Otitis Media. *Lechebnoe delo = Medical Business.* 2019;4(4):38–40. (In Russ.) doi: 10.24411/2071-5315-2019-12155.
30. Shirai N., Preciado D. Otitis Media: What Is New? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;27(6):495–498. doi: 10.1097/MOO.0000000000000591.
31. Leichte A., Hoffmann TK., Wigand MC. Otitis Media – Definition, Pathogenese, Klinik, Diagnose und Therapie = Otitis Media: Definition, Pathogenese, Clinical Presentation, Diagnosis and Therapy. *Laryngorhinootologie.* 2018;97(7):497–508. doi: 10.1055/s-0044-101327.
32. Gurov A.V., Yushkina M.A. Differentiated Approach to the Therapy of Nasal Obstruction Syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;16(5):55–59. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-55-59.
33. Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal Decongestants in Monotherapy for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
34. Wahid NWB, Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538318/>.
35. Morozova S.V., Toporkova L.A. The Use of Nasal Decongestants to Correction the Respiratory and Olfactory Function of the Nose. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;8(6):60–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-60-65.
36. Tarasova G.D., Kirichenko I.M., Mirzabekyan E.V. This Familial Diagnosis of "Rhinitis". *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;6(2):22–30. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-22-30.
37. Druce H.M., Ramsey D.L., Karnati S., Carr A.N. Topical Nasal Decongestant Oxymetazoline (0.05%) Provides Relief of Nasal Symptoms for 12 Hours. *Rhinology.* 2018;56(4):343–350. doi: 10.4193/Rhin17.150.
38. Georgitis J.W., Banov C., Boggs P.B., Dockhorn R., Grossman J., Tinkelman D. et al. Ipratropium Bromide Nasal Spray in Non-Allergic Rhinitis: Efficacy, Nasal Cytological Response and Patient Evaluation on Quality of Life. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(11):1049–1055. doi: 10.1111/j.1365-2222.1994.tb02742.x.
39. Eccles R., Martensson K., Chen S.C. Effects of Intranasal Xylometazoline, Alone or in Combination with Ipratropium, in Patients with Common Cold. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(4):889–899. doi: 10.1185/03007991003648015.
40. AlBalawi Z.H., Othman S.S., Alfaleh K. Intranasal Ipratropium Bromide for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6(6):CD008231. doi: 10.1002/14651858.CD008231.pub3.

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, методологии и научного прогнозирования, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; alex9999@inbox.ru

Юшкина Марина Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент учебного отдела, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; yushkina.ma@gmail.com

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Research Associate, Department of Epidemiology, Methodology and Scientific Forecasting, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; alex9999@inbox.ru

Marina A. Yushkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of Training Division, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; yushkina.ma@gmail.com

Острые респираторные вирусные инфекции: возможности симптоматической терапии пациентов

Г.Н. Никифорова, ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru

В.М. Свистушкин✉, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

А.В. Золотова, ORCID: 0000-0002-3700-7367, zolotova.anna.vl@gmail.com

М.А. Морозова, ORCID: 0000-0003-0908-7096, maria.96-96@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) широко распространены в человеческой популяции. Высокая контагиозность, большое разнообразие возбудителей, возможность быстрого изменения генотипа вируса и соответственно развития устойчивости к лекарственным препаратам делают возможным распространение эпидемий, а иногда и пандемий ОРВИ. Клиническая картина всех острых респираторных заболеваний складывается из местных и общих проявлений. К местным симптомам относятся затруднение носового дыхания, ринорея, боль и дискомфорт в глотке, кашель, охриплость, заложенность ушей, слезотечение. Системные проявления ОРВИ свидетельствуют о начавшейся вирусемии и включают в себя повышение температуры тела, общую слабость, быструю утомляемость, недомогание, головную боль. Механизм развития ОРВИ определяет тактику лечения, включающую этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Отечественные и международные клинические рекомендации указывают на возможное использование при ОРВИ и гриппе симптоматических средств. Симптоматическое лечение является одним из направлений терапии больных гриппом и другими ОРВИ и позволяет облегчить общее состояние, ускорить выздоровление и улучшить качество жизни пациентов. Использование комбинированных лекарственных средств является более удобным, чем применение монокомпонентных препаратов и безопасным для пациентов, если строго следовать инструкциям по применению. К таким комплексным лекарственным средствам для лечения больных острой респираторной патологией относится российский препарат, который благодаря входящим в его состав компонентам обеспечивает жаропонижающее, противовоспалительное, обезболивающее, противоаллергическое, ангиопротекторное и сосудосуживающее действия. Таким образом сохраняется контроль за симптомами простуды и гриппа в течение 24 ч. Синергия компонентов комбинированного средства позволяет повысить эффективность терапии больных ОРВИ.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, симптоматическое лечение, комбинированные препараты, грипп, противовоспалительная терапия, жаропонижающие средства

Для цитирования: Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Золотова А.В., Морозова М.А. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности симптоматической терапии пациентов. *Медицинский совет.* 2021;(4):103–111. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-103-111.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute respiratory viral infections: possibilities of symptomatic therapy of patients

Galina N. Nikiforova, ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin✉, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Anna V. Zolotova, ORCID: 0000-0002-3700-7367, zolotova.anna.vl@gmail.com

Maria A. Morozova, ORCID: 0000-0003-0908-7096, maria.96-96@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute respiratory viral infections are widespread in the human population. High contagiousness, a wide variety of pathogens, the possibility of rapid changes in the genotype of the virus and, accordingly, cause the development of drug resistance, make it possible to develop epidemics, and sometimes pandemics of SARS. The clinical picture of all acute respiratory diseases consists of local and general manifestations. Local symptoms include difficulty in nasal breathing, rhinorrhea, pain and discomfort in the throat, cough, hoarseness, stuffy ears, and lacrimation. General manifestations of SARS indicate the onset of viremia, and include an increase in body temperature, general weakness, fatigue, malaise, and headache. The mechanism of SARS development determines the treatment tactics, including etiotropic, pathogenetic and symptomatic therapy. Domestic and international clinical recommendations indicate the possible use of symptomatic agents for SARS and influenza. Symptomatic treatment is one of the areas of therapy for patients with influenza and other acute respiratory viral infections and allows you to alleviate the general condition, accelerate recovery and improve the quality of life of patients. The use of combined drugs is safer for patients than monocomponent drugs, and is safe for patients, in case the instructions for use are strictly observed. Such complex

medicines, which provides control of the symptoms of colds and flu within 24 hours, as domestic drug are used for patients with SARS. Due to its components, drug has antipyretic, anti-inflammatory, analgesic, anti-allergic, angioprotective and vasoconstrictive effects. The synergism of the components of the combined drug allows to increase the effectiveness of therapy of patients with acute respiratory viral infections.

Keywords: Acute respiratory disease, symptomatic treatment, combination drugs, influenza, anti-inflammatory therapy, antipyretics

For citation: Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Zolotova A.V., Morozova M.A. Acute respiratory viral infections: possibilities of symptomatic therapy of patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):103–111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-103-111.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции представляют собой группу клинически и морфологически сходных воспалительных заболеваний дыхательных путей. Так называемые простудные заболевания на современном этапе являются самой распространенной патологией в человеческой популяции независимо от пола, возраста и места проживания: по статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на их долю приходится 90% случаев всей инфекционной патологии. Острые респираторные инфекции являются значимой многофакторной проблемой – социальной, клинической, эпидемиологической, экономической. Данные заболевания представлены более 200 нозологическими формами различной этиологии, при этом подавляющее большинство из них имеет вирусную природу.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОРВИ

Вирусы – облигатные внутриклеточные микроорганизмы, представляющие собой белковый капсид, содержащий в себе нуклеиновую кислоту (РНК или ДНК) [1–3]. На поверхности капсида распределены антигены, которые обеспечивают адгезию вируса на мембрану клетки. Поверхностные структуры вирусов способны быстро изменяться, чем обусловлены высокая изменчивость этих микроорганизмов и формирование резистентности к противовирусным лекарственным препаратам. Респираторными называются вирусы, способные вызывать патологический процесс в дыхательных путях. В эту группу входят риновирусы, вирусы гриппа типов А, В и С, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцициальные вирусы, метапневмовирусы, бокавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, вирусы ЕСНО и Коксаки и некоторые другие. Каждой группе респираторных вирусов свойственна тропность к определенному участку дыхательных путей. Так, аденовирусами чаще поражаются эпителий и лимфоидные структуры глотки, риновирусами – полость носа и околоносовые синусы, вирусами парагриппа – слизистая оболочка гортани¹ [4–6].

По данным Роспотребнадзора, в России регистрируется до 42 млн случаев острых респираторных заболеваний в год, при этом многие заболевшие не обращаются к специалистам, поэтому реальные показатели значительно выше официальных данных. В среднем каждый взрослый человек ежегодно переносит острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) 1–3 раза, ребенок дошкольного возраста – до 6 раз, школьник – до 3 эпизодов заболевания. Во время сезонного подъема заболеваемости ОРВИ развивается у 100% детей и примерно у 1/3 взрослого населения. Столь широкое распространение острой респираторной вирусной патологии обусловлено в первую очередь легкостью пути передачи инфекционного фактора, а также полиэтиологичностью процесса и типоспецифичным иммунным ответом [7]. Основным путем передачи вирусной инфекции – воздушно-капельный: заражение происходит при чихании, кашле, разговоре, также возможны дополнительные способы инфицирования – через предметы быта, посуду или грязные руки. Респираторным вирусам свойственно особенно быстрое распространение в человеческой популяции, что обусловлено в т.ч. отсутствием изоляции заболевших в большинстве клинических случаев. Высокая контагиозность, широкое разнообразие возбудителей, возможность быстрого изменения генотипа вируса и соответственно развития устойчивости к лекарственным препаратам делают возможным развитие эпидемий, а иногда и пандемий ОРВИ. Прямой и непрямой экономический урон от острых респираторных инфекций верхних отделов дыхательных путей множественной и неуточненной локализации в Российской Федерации до пандемии новой коронавирусной инфекции превышал 376 млрд руб. Необходимо отметить, что после эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в первое десятилетие XXI в. в динамике отмечается тенденция к некоторому снижению заболеваемости. Умеренность характера эпидпроцесса в последние годы в значительной мере обусловлена увеличением охвата населения профилактическими прививками² [8–10].

Организм человека обладает множеством защитных механизмов для противостояния вирусам, целостный эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей является первой механической преградой на пути

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 г.: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с. Режим доступа: https://www.rosotrebznadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933.

² Грипп: информационный бюллетень ВОЗ. 2018. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).

распространения респираторных вирусов. Помимо естественного механического барьера, противовирусную защиту обеспечивают факторы гуморального и клеточного иммунитета: система ранних (I типа) и поздних (II типа) интерферонов, макрофаги, Т-хелперы, Т-киллеры, 2В-лимфоциты, обеспечивающие продукцию антител – иммуноглобулинов. Циркулирующие в крови интерфероны регулируют активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, обеспечивают широкий спектр иммунорегуляторных функций. При этом необходимо отметить, что в раннем детском возрасте действие интерферонов в большей степени направлено на развитие иммунного ответа, нежели на обеспечение противовирусной защиты. Это, в свою очередь, определяет предрасположенность данной возрастной группы к частому развитию ОРВИ. Для развития патологического процесса в дыхательных путях необходимо наличие двух основных условий: возможности прикрепления к слизистой оболочке (эпителиотропность) и нарушения мукоцилиарного клиренса. Ряд факторов, таких как несбалансированное питание, стрессовые ситуации, сопутствующая патология, отягощенный аллергоанамнез, гиподинамия, также предрасполагают к развитию инфекционного процесса. Возникновению и распространению респираторных инфекций на современном этапе способствуют увеличение миграции населения, нерациональная терапия, рост резистентности микроорганизмов к лекарственным средствам [10–12].

Можно выделить несколько последовательных стадий развития ОРВИ. Адгезия вирусных микроорганизмов к эпителиальным клеткам дыхательных путей и их инфицирование проявляются симптомами раздражения слизистой оболочки. Внедрение вирусных агентов в эпителий респираторного тракта приводит к развитию воспаления. Вирусы и медиаторы воспаления (активные метаболиты кислорода, лизосомальные ферменты) оказывают прямое повреждающее действие на респираторный эпителий и сосуды микроциркуляторного русла. Отмечено, что концентрация провоспалительного медиатора гистамина, участвующего в формировании ответной реакции на внедрение вирусного агента, на 3–5-е сутки ОРВИ достигает такой же величины, как и при развитии аллергического воспаления³ [13, 14]. В дальнейшем в области входных ворот (полости носа, носоглотке, глотке, гортани) происходят размножение вируса, разрушение пораженных эпителиальных клеток, сопровождающееся высвобождением вирионов. Развивающееся катаральное воспаление в различных отделах респираторного тракта ведет к повреждению мерцательного эпителия, нарушению продукции слизи и изменению ее состава, что в итоге приводит к нарушению процессов мукоцилиарного клиренса. Изначально увеличение вязкости слизи стимулирует мукоцилиарный клиренс, но при продолжающемся воспалении компенсаторные возможности организма исчерпываются, и адекватной элиминации избытка образующегося вязкого секрета не происходит [15–17].

В дальнейшем вирус через поврежденные сосуды микроциркуляторного русла попадает в кровь: развивается вирусемия, характерными признаками которой являются интоксикация и поражение отдаленных органов и систем. После активации иммунного ответа симптомы интоксикации ослабевают, происходит очищение респираторного тракта от пораженных вирусом слоев эпителия, в большинстве случаев пациент выздоравливает – наступает полная реконвалесценция. В некоторых случаях респираторные вирусные инфекции благоприятствуют развитию бактериальных осложнений, а также активации аллергических, аутоиммунных и системных заболеваний. Развитие заболевания по неблагоприятному сценарию чаще всего обусловлено отсутствием своевременно начатого адекватного лечения, а также состоянием иммунного статуса заболевшего. Особое место в структуре респираторной патологии занимает грипп, что обусловлено высокой заболеваемостью, смертностью, развитием тяжелых осложнений и значительными социально-экономическими затратами. Вирус гриппа достаточно часто способствует развитию серьезных осложнений, таких как миокардит, перикардит, менингоэнцефалит, энцефалит, полирадикулоневриты, а также влияет на другие системы организма [18–20].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОРВИ

Клиническая картина всех острых респираторных заболеваний складывается из местных и общих проявлений. К местным симптомам относятся затруднение носового дыхания, ринорея, боль и дискомфорт в глотке, кашель, охриплость, заложенность ушей, слезотечение. В зависимости от конкретного возбудителя в том или ином случае выраженность отдельных симптомов варьирует в широких пределах и обусловлена тропностью вируса к определенному участку респираторного тракта. Однако широкое разнообразие респираторных симптомов не позволяет производить этиологическую диагностику на основании клинической картины, поэтому определение конкретного вида вируса возможно только с помощью специальных чувствительных лабораторных исследований. К современным методам лабораторной диагностики ОРВИ относятся: иммунологические (реакции иммунохроматографии, иммунофлюоресценции, полимеразная цепная реакция), вирусологические и серологические (реакция торможения гемагглютинации, реакция непрямой гемагглютинации, реакция связывания комплемента) исследования. В настоящее время наибольшее распространение получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий точно верифицировать этиологический фактор респираторной инфекции [21, 22]. Однако большинство методов лабораторной диагностики достаточно редко используется в рутинной клинической практике в связи с определенной затратностью и необходимостью ожидания результатов, в то время как лечение пациентов с ОРВИ должно быть начато в как можно более ранние сроки. Также стоит отметить, что для респираторных инфекций весьма

³ Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2020; 98 с. Режим доступа: <https://www.who.int/bulletin/volumes/98/ru/>.

характерно присутствие различных ассоциаций микроорганизмов – одновременное наличие нескольких вирусных агентов или же сочетание вирусов и бактерий. Системные проявления ОРВИ свидетельствуют о начавшейся вирусемии и включают в себя повышение температуры тела, общую слабость, быструю утомляемость, недомогание, головную боль. В неосложненных случаях продолжительность заболевания обычно составляет 4–5 дней. Однако, как уже отмечалось выше, нерациональное лечение и некоторыеотячающие обстоятельства приводят к затяжному течению заболевания, часто с развитием бактериальных осложнений со стороны других органов и систем [23–25].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Механизм развития ОРВИ, как и любого другого инфекционного процесса, определяет тактику эффективного лечения, которое должно содержать в себе этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Однако в современных условиях мы все чаще сталкиваемся с двумя кардинально противоположными способами лечения таких пациентов. В одном случае у заболевших делается акцент на симптоматической терапии или же лечение отсутствует совсем, в другом – медикаментозная терапия начинается с назначения системных антибактериальных препаратов. Как известно, при вирусной этиологии инфекционного процесса системная антибиотикотерапия является неэффективной и лишь способствует развитию бактериальной резистентности, а также может повлечь развитие аллергических реакций и других побочных эффектов. Доказано, что раннее назначение антибактериальных препаратов детям с ОРВИ не предотвращает развития пневмонии или острого отита. Назначение системных антибактериальных препаратов обосновано только при подтверждении бактериальной природы патологического процесса [26–28].

Несмотря на то что в большинстве случаев ОРВИ протекают без осложнений и заканчиваются полной реконвалесценцией, лечение стоит начинать на ранних этапах заболевания, так как заранее невозможно предугадать дальнейшее течение заболевания. Своевременное начало лечения ОРВИ необходимо для предупреждения не только отягощенного течения заболевания, связанного с присоединением бактериальной инфекции и распространением воспалительного процесса на нижние отделы респираторного тракта, но и образования хронического очага инфекции. Наличие сопутствующих хронических заболеваний лор-органов усугубляет течение острой патологии [29, 30].

Для профилактики гриппа и ОРВИ в периоды сезонных подъемов заболеваемости (осенне-зимний и весенний) в арсенале врачей амбулаторного звена на современном этапе имеются различные методы: вакцинация, назначение противовирусных препаратов и стимуляторов неспецифической резистентности (адаптогенов). Однако проблема роста заболеваемости и возникновения эпидемий ОРВИ, в т. ч. и гриппа, в осенне-зимний и весенний

периоды сохраняется. По данным литературы, своевременно выполненная вакцинация способна предотвратить развитие гриппа у 60–80% взрослых и детей, но независимо от статуса вакцинации для лечения заболевших, а также лиц с подозрением на ОРВИ обязательно должны использоваться противовирусные препараты [31–33].

В настоящее время выделяют следующие группы противовирусных препаратов: непосредственные ингибиторы синтеза вируса и его компонентов, интерфероны и индукторы интерферонов. Назначение прямого противовирусного лечения сопровождается ряд нерешенных проблем, таких как снижение эффективности терапии при позднем начале приема лекарственного средства, а также увеличение числа резистентных микроорганизмов, возрастные ограничения, недостаточная доказательная база по некоторым препаратам. Патогенетическая терапия у таких пациентов представлена в основном стероидами, бронхолитиками и мукоактивными препаратами [34–36].

Определенное место в лечении больных ОРВИ занимают безрецептурные симптоматические препараты, которые облегчают проявления простудного заболевания и повышают устойчивость организма к инфекциям. Но необходимо учитывать, что данные препараты не вылечат от заболевания, а только уберут на время симптомы [37, 38].

Отечественные и международные клинические рекомендации указывают на возможное использование при ОРВИ и гриппе симптоматических средств, однако их профилактическое применение недопустимо. В документах ВОЗ были представлены правила назначения симптоматической терапии:

1. Применять при наличии симптомов, а не с профилактической целью.
2. Регулярный (курсовой) прием жаропонижающих препаратов нежелателен.
3. Лечение пациентов, не входящих в группы повышенного риска, должно быть направлено на смягчение клинических проявлений, таких как высокая температура.

Использование комбинированных лекарственных средств является более удобным, чем применение монокомпонентных препаратов, и безопасным для пациентов, если строго следовать инструкциям по применению [39–41]. К таким комплексным лекарственным средствам для применения у больных острой респираторной патологией является препарат Дуоколд®, который производится российской компанией АО «ВЕРТЕКС», представляет собой набор саше с порошками и отличается от подобных в т. ч. оригинальной формулой применения «день – ночь», обеспечивающей контроль симптомов простуды и гриппа в течение 24 ч. Дуоколд® благодаря входящим в его состав компонентам оказывает жаропонижающее, противовоспалительное, обезболивающее, противоаллергическое, ангиопротекторное и сосудосуживающее действия⁴.

⁴ Дуоколд® (Duocold). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_99314.htm.

Саше для приготовления раствора «День» содержит в качестве активных компонентов парацетамол – 325 мг, аскорбиновую кислоту – 200 мг, кальция глюконата моногидрат – 200 мг, рутозид – 20 мг, фенилэфрина гидрохлорид – 10 мг. Пакетик с лекарственными средствами «Ночь» содержит парацетамол – 500 мг, аскорбиновую кислоту – 200 мг, кальция глюконата моногидрат – 200 мг, рутозид – 20 мг, фенирамина малеат – 20 мг, фенилэфрина гидрохлорид – 10 мг.

Парацетамол – ненаркотический анальгетик, блокирует структурный фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и индуцируемый фермент (ЦОГ-2) преимущественно в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции, оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие, уменьшает головную и мышечные боли, явления лихорадки, не влияет на функцию тромбоцитов и гемостаз. Согласно рекомендациям ВОЗ, парацетамол назначается взрослым по 500–1 000 мг каждые 4–6 ч, но не более 4 г/сут. Препарат рекомендован также в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)⁵ [42].

Фенилэфрин – симпатоматическое средство, стимулирует постсинаптические α1-адренорецепторы, обладает умеренным сосудосуживающим действием, уменьшает отек и гиперемию слизистой оболочки носа, восстанавливает свободное дыхание, понижает давление в параназальных полостях и среднем ухе. Ввиду того что при ОРВИ наиболее часто поражаются верхние отделы дыхательных путей, необходимо уменьшить отек слизистой оболочки с целью адекватной вентиляции околоносовых пазух и среднего уха для предупреждения поствирусных бактериальных осложнений (острый синусит, острый средний отит). Следует иметь в виду, что препарат оказывает различные кардиостимулирующие эффекты (влияет на АД, общее периферическое сопротивление сосудов, частоту сердечбиений и т. д.), в связи с чем его применение у пациентов с сердечно-сосудистой патологией должно быть контролируемым и осторожным [43–45].

Фенирамин – противоаллергическое средство, блокирует H1-гистаминовых рецепторов. Снижает чувство заложенности носа, чихание, слезотечение, зуд и покраснение глаз, в умеренной степени оказывает седативный эффект. В препарате Дуоколд® данный компонент включен только в формулу «Ночь», поэтому не вызывает чувства сонливости днем.

Рутозид – ангиопротектор, уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку, предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморрагические процессы. Рутозид участвует в окислительно-восстановительных процессах, обладает антиоксидантными свойствами, предотвращает окисление и способствует депонированию аскорбиновой кислоты в тканях. Важно отметить значимую роль ангиопротекторов в лечении больных ОРВИ на фоне данных о пора-

жении сосудов при коронавирусе нового типа, а в период пандемии новой коронавирусной инфекции любой случай респираторного заболевания следует рассматривать как подозрение COVID-19.

Аскорбиновая кислота (витамин С) восполняет повышенную потребность в данном адаптогене при простудных заболеваниях и гриппе, особенно на начальных стадиях заболевания. Витамин С повышает устойчивость организма к инфекционным заболеваниям, участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, способствует нормальной проницаемости капилляров, свертываемости крови, регенерации тканей, стимулирует выработку эндогенного интерферона, нормализует процессы перекисного окисления липидов, укрепляет сосудистую стенку, уменьшая ее проницаемость. Аскорбиновая кислота оказывает оптимизирующее влияние на метаболические процессы, что позволяет снижать дозировки парацетамола и фенилэфрина без потери их эффективности. Теоретически это означает, что риск развития побочных эффектов также снижается [46–48].

Кальция глюконат восполняет дефицит ионов кальция, необходимых для осуществления процесса передачи нервных импульсов, сокращения скелетных и гладких мышц, деятельности миокарда, формирования костной ткани, свертывания крови. Оказывает антиаллергическое действие, предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморрагические процессы при гриппе и других ОРВИ [49–51].

Важный аспект – синергизм компонентов комбинированного средства Дуоколд®, который позволяет повысить эффективность терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптоматическое лечение является одним из направлений терапии больных гриппом и другими ОРВИ и позволяет облегчить общее состояние, ускорить выздоровление и улучшить качество жизни пациентов. Комбинированное средство Дуоколд®, включающее анальгетический и жаропонижающий парацетамол, антигистаминный фенирамин и деконгестант фенилэфрин и ряд других активных компонентов, воздействует на все основные клинические симптомы ОРВИ. Назначение данной комбинации оптимально с точки зрения эффективности и безопасности терапии.

Таким образом, в повседневной практике с целью симптоматического лечения ОРВИ оптимальным представляется использование комбинированных препаратов, обладающих жаропонижающим, обезболивающим, противоотечным и ангиопротекторным эффектами. Применение комбинированных лекарственных средств сопровождается меньшим числом нежелательных явлений, чем использование набора монокомпонентных препаратов, а также оправдано экономически.

Согласно международным рекомендациям EPOS 2020 по лечению острого вирусного риносинусита, который имеет место при любой ОРВИ с назальными прояв-

⁵ Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы. Минздрав России. Режим доступа: <https://covid19.rosminzdrav.ru/>.

лениями, также рассматривается возможное использование комбинации антигистаминного препарата с анальгетиком и деконгестантом длительностью не более недели. Дополнительно рекомендуется назначение фитотерапии, цинка и витамина С [52]. Препарат Дуоколд® содержит антигистаминный компонент, анальгетик, деконгестант и витамин С, дополнительно усилен флавоноидом растительного происхождения – рутозидом. Такая комбинация позволяет достичь восстановления носового дыхания,

облегчения самочувствия пациента и снижения рисков осложнений – синуситов и отитов.

Разработка и широкое внедрение в клиническую практику эффективных препаратов для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций продолжают оставаться приоритетной задачей здравоохранения. 

Поступила / Received 18.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2021

Принята в печать / Accepted 15.03.2021

Список литературы

- Аитов К.А. К вопросу о клинике, диагностике и лечении гриппа и ОРВИ. *Медицинский совет*. 2015;(2):33–37. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/116?locale=ru_RU.
- Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. (ред.). *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 496 с. Режим доступа: <https://www.medlib.ru/library/books/747>.
- Малый В.П., Андрейчин М.А. (ред.). *Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 320 с.
- Wark P.A.B., Ramsahai J.M., Pathinayake P., Malik B., Bartlett N.W. Respiratory Viruses and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):45–55. doi: 10.1055/s-0037-1617412.
- Зайцев А.А., Синопольников А.И. Грипп: диагностика и лечение. *РМЖ*. 2008;16(22):1494–1501. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Gripp_dagnostika_i_lechenie/.
- Зайцев А.А., Акимкин В.Г., Тютельян А.В., Марьин Г.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии, фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(11):53–57. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektionnye_bolezni/Aktualnye_voprosy_epidemiologii_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infekciy/.
- Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(2):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_dagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
- Ларина В.Н., Захарова М.И., Беневакская В.Ф., Головкин М.Г., Соловьев С.С. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;9(1):18–23. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_i_gripp_etiologiya_dagnostika_i_algoritm_lecheniya/.
- Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. *Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ*. СПб.: Гиппократ; 2020. 336 с. Режим доступа: https://cytomed.ru/wp-content/uploads/2020/02/biology_pathogens_control_influenza_acute_respiratory.pdf.
- Бартлетт Дж. *Инфекции дыхательных путей*. М., СПб.: БИНОМ-Невский диалект; 2000. 192 с. Режим доступа: <https://bookree.org/reader?file=551840>.
- Карпунин Г.И., Карпухина О.Г. *Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний*. СПб.: Гиппократ; 2000. 180 с.
- Авдеев С.Н. Тяжелые формы пандемического гриппа А/Н1Н1 2009. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2010;(4):2–10. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2010_02.pdf.
- Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных заболеваний, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):22–26. doi: 10.17116/terarkh201890122-26.
- Викторов Г.Х. Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):35–41. doi: 10.26442/2075-1753_2015.11.35-41.
- Карпищенко С.А., Фаталиева А.Ф. Современная концепция лечения острого риносинусита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;9(11):93–96. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya_koncepciya_lecheniya_ostrogogo_rinosinusa/.
- Гуров А.В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? *РМЖ*. 2009;(19):1254–1259. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Otek_slizistoy_obolochki_verkhnykh_dykhatelnykh_putey/.
- Егоров В.И., Савлевич Е.Л. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(7):850–856. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856.
- Львов Д.К. (ред.). *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. 1200 с.
- Амлаев К.Р. Грипп: эпидемиологические, диагностические, клинические, терапевтические аспекты и профилактика. *Врач*. 2020;(11):10–14. doi: 10.29296/25877305-2020-11-02.
- Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral Pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264–1275. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
- Seo Y.B., Song J.Y., Choi M.J., Kim I.S., Yang T.U., Hong K.W. et al. Etiology and Clinical Outcomes of Acute Respiratory Virus Infection in Hospitalized Adults. *Infect Chemother*. 2014;46(2):67–76. doi: 10.3947/ic.2014.46.2.67.
- Еремина Ю.Н., Леонова М.В. Подход к проведению терапии простудных заболеваний. *Фарматека*. 2012;(5):30–33. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8389>.
- Романцов М.Г., Киселев О.И., Сологуб Т.В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. *Лечащий врач*. 2011;(2):92–96. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435132>.
- Зайцев А.А., Тропин А.В., Лукашкин Р.В., Яцук Р.С., Седых Ю.П., Клочков О.И. Лечение острых респираторных инфекций у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2007;328(11):15–19.
- Зайцев А.А., Клочков О.И. Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: оценка клинико-экономической эффективности. *Архив внутренней медицины*. 2015;(4):48–52. Режим доступа: <https://www.medarchive.ru/jour/article/view/437#>.
- Бердникова Н.Г. Комбинированная терапия острых респираторных вирусных инфекций с позиций клинического фармаколога. *Медицинский совет*. 2018;(6):66–70. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-66-70.
- Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Основные принципы лечения острой респираторной вирусной инфекции. *РМЖ*. 2019;8(1):46–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Osnovnye_principy_lecheniya_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii/.
- Романцов М.Г., Ершов Ф.И. *Часто болеющие дети: современная фармакотерапия: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 188 с.
- Давидовская Е.И. Рациональная фармакотерапия респираторных вирусных инфекций. *Медицинские новости*. 2006;(12):1–5. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?id=139>.
- Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? *Consilium Medicum*. 2012;(10):10–14. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3769/>.
- Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J. et al. Neuraminidase Inhibitors for Preventing and Treating Influenza in Healthy Adults and Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B. Complications of Viral Influenza. *Am J Med*. 2008;121(4):258–264. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
- Цветков В.В., Голобоков Г.С. Приоритеты ранней патогенетической терапии гриппа и ОРВИ другой этиологии.

- Медицинский совет. 2016;(15):78–82. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-78-82.
34. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2005;7(10):831–835.
 35. Мельникова И.Ю., Романцов М.Г. Лекарственные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. *Медицинский совет*. 2012;(1):20–23.
 36. Савенкова М.С., Савенков М.П., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А. Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпесвирусных инфекций. *Пульмонология*. 2014;(5):83–93. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-83-93.
 37. Илькевич Т.Г., Тейге С.В. Анализ состава современных комбинированных препаратов, применяемых для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Научный альманах*. 2015; 11–4(13):73–78. doi: 10.17117/na.2015.11.04.073.
 38. De Sutter A.I., van Driel M.L., Kumar A.A., Lesslar O., Skrt A. Oral Antihistamine-Decongestant-Analgesic Combinations for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD004976. doi: 10.1002/14651858.CD004976.pub3.
 39. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *PMЖ*. 2007;15(22):1636–1638. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Simptomaticheskoe_lechenie_ORVI_budushee_zh_kombinirovannymi_preparatami/.
 40. Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Симптоматические средства для лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека*. 2013;(4):79–82. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Simptomaticheskie-sredstva-dlya-lecheniya-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infekcii.html>.
 41. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Симптоматическая терапия при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Справочник поликлинического врача*. 2007;5(2):11–18.
 42. Picon P.D., Costa M.B., da Veiga Picon R., Fendt L.C., Suksteris M.L., Saccilotto I.C. et al. Symptomatic Treatment of the Common Cold with a Fixed-Dose Combination of Paracetamol, Chlorphenamine and Phenylephrine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13:556. doi: 10.1186/1471-2334-13-556.
 43. Чучалин А.Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы. *Пульмонология*. 2009;(5):5–7. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1579/1222>.
 44. Шишкова В.Н. Эффективность, безопасность и неоправданная полипрагмазия в лечении острых респираторных заболеваний. *Врач*. 2016;(11):50–53. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-11-16>.
 45. Садовникова И.И. Некоторые вопросы клиники, диагностики и лечения ОРВИ. *PMЖ*. 2005;(21):1397–1399. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Nekotorye_voprosy_kliniki_diagnostiki_i_lecheniya_ORVI/.
 46. Кузнецова О.Ю., Плешанова Ж.В. Место современных комбинированных препаратов в лечении острых респираторно-вирусных инфекций в амбулаторной практике. *Consilium Medicum*. 2010;12(3):93–102.
 47. Пчелинцев М.В. Новые клинко-фармакологические аспекты симптоматической терапии ОРВИ и гриппа. *PMЖ*. 2009;17(14):924–927. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Novye_klinikofarmakologicheskie_aspekty_simptomaticheskoyterapii_ORVI_i_grippa/.
 48. Романцов М.Г., Киселев О.И., Сологуб Т.В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. *Лечащий врач*. 2011;(2):92–96. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435132>.
 49. Крутихина С.Б., Яблокова Е.А. Современное течение острых респираторных инфекций и возможности патогенетической терапии. *Медицинский совет*. 2018;(20):14–16. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-14-16.
 50. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. *Лечащий врач*. 2003;(8):49–54. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/08/4530582>.
 51. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? *Consilium Medicum*. 2003;(5):56–59.
 52. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.

References

1. Aitov K.A. Clinical Pattern, Diagnosis and Treatment of Flu and ARVI. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(2):33–37. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/116?locale=ru_RU.
2. Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovsky V.I. (eds). *Influenza: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Prevention*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2012. 496 p. (In Russ.) Available at: <https://www.medlib.ru/library/books/747>.
3. Malyy V.P., Andreychin M.A. (eds). *Influenza (Seasonal, Avian, Pandemic) and Other Acute Respiratory Viral Infections*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 320 p. (In Russ.).
4. Wark P.A.B., Ramsahai J.M., Pathinayake P., Malik B., Bartlett N.W. Respiratory Viruses and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):45–55. doi: 10.1055/s-0037-1617412.
5. Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. Influenza: Diagnosis and Treatment. *RMZH = RMJ*. 2008;16(22):1494–1501. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Gripp_diagnostika_i_lechenie/.
6. Zaitsev A.A., Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Maryin G.G. Topical Issues of Epidemiology, Pharmacotherapy, and Prevention of Acute Respiratory Viral Infections. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2018;(11):53–57. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Aktualnyye_voprosy_epidemiologii_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciy/.
7. Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute Respiratory Viral Infections: Etiology, Diagnosis, Modern View of Treatment. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2018;(12):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
8. Larina V.N., Zakharova M.I., Benevskaya V.F., Golovko M.G., Solov'yev S.S. Acute Respiratory Viral Infections and Influenza: Etiology, Diagnosis and Treatment Algorithm. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2019;(1):18–23. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_i_algoritm_lecheniya/.
9. Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V. *Biology of Pathogens and Control of Influenza and ARVI*. St Petersburg: Gipokrat; 2020. 336 p. (In Russ.) Available at: https://cyto.med.ru/wp-content/uploads/2020/02/biology_pathogens_control_influenza_acute_respiratory.pdf.
10. Bartlett J.G. *Management of Respiratory Tract Infections*. Moscow, St Petersburg: BINOM-Nevskiy dialect; 2000. 192 p. (In Russ.) Available at: <https://bookree.org/reader?file=551840>.
11. Karpukhin G.I., Karpukhina O.G. *Diagnostics, Prevention, and Treatment of Acute Respiratory Diseases*. St Petersburg: Gipokrat; 2000. 180 p. (In Russ.).
12. Avdeev S.N. Severe Forms of Pandemic Influenza A/H1N1 2009. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya = Atmosphere. Pulmonology and Allergology*. 2010;(4):2–10. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2010_02.pdf.
13. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and Mortality of the Russian Population from Acute Respiratory Viral Infections, Pneumonia and Vaccination. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(1):22–26. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201890122-26.
14. Vikulov G.Kh. Viral, Bacterial Respiratory Infections, Immunity and Antibiotic Therapy – What Is Common? View and Recommendation of Clinical Immunologist and Infectologist. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):35–41. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_2015.11.35-41.
15. Karpishchenko S.A., Fatalieva A.F. Modern Concept of Acute Rhinosinusitis treatment. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2019;(11):93–96. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya_koncepciya_lecheniya_ostrogo_rinosinusa/.
16. Gurov A.V. Swelling of the Mucous Membrane of the Upper Respiratory Tract. How to Deal with It? *RMZH = RMJ*. 2009;(19):1254–1259. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Otek_slizistoy_obolochki_verhniy_dyhatelnykh_putey_Kak_s_nim_borotysya/.

17. Egorov V.I., Savlevich E.L. The Role of Innate Immunity in the Development of Chronic Rhinosinusitis and Perspectives of Its Conservative Management. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(7):850–856. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856.
18. L'vov D.K. (ed.). *A Guide to Virology. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2013. 1200 p. (In Russ.)
19. Amlaev K.P. Influenza: Epidemiological, Diagnostic, Clinical, Therapeutic Aspects and Prevention. *Vrach = The Doctor*. 2020;(11):10–14. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2020-11-02.
20. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral Pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264–1275. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
21. Seo Y.B., Song J.Y., Choi M.J., Kim I.S., Yang T.U., Hong K.W. et al. Etiology and Clinical Outcomes of Acute Respiratory Virus Infection in Hospitalized Adults. *Infect Chemother*. 2014;46(2):67–76. doi: 10.3947/ic.2014.46.2.67.
22. Eremina Yu.N., Leonova M.V. An Approach to the Treatment of Colds. *Farmateka*. 2012;(5):30–33. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8389>.
23. Romantsov M.G., Kiselev O.I., Sologub T.V. Etiopathogenetic Pharmacotherapy of ARVI and Influenza. *Lechaschiy Vrach*. 2011;(2):92–96. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435132>.
24. Zaitsev A.A., Tropin A.V., Lukashkin R.V., Yatsuk V.R., Sedykh Yu.P., Klochkov O.I. Treatment of Acute Respiratory Infections in Military Personnel. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal*. 2007;328(11):15–19. (In Russ.)
25. Zaitsev A.A., Klochkov O.I. Combined Drugs in the Treatment of Acute Respiratory Viral Infections: Evaluation of Clinical and Economic Efficiency. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;(4):48–52. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/437#>.
26. Berdnikova N.G. Combination Therapy for Acute Respiratory Viral Infections from the Perspective of a Clinical Pharmacologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(6):66–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-66-70.
27. Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B. Guidelines for the acute respiratory viral infection treatment. *RMZH = RMI*. 2019;(8):46–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Osnovnye_principy_lecheniya_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii/.
28. Romantsov M.G., Ershov F.I. *Frequently Sick Children: Modern Pharmacotherapy: A Guide for Physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 188 p. (In Russ.)
29. Davidovskaya E.I. Rational Pharmacotherapy of Respiratory Viral Infections. *Meditsinskiye novosti = Medical News*. 2006;(12):1–5. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?id=139>.
30. Dvoretzkiy L.I. Treatment of Patients with Acute Respiratory Diseases: Is There an Alternative to Polypharmacy? *Consilium Medicum*. 2012;10(10):10–14. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3769/>.
31. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J. et al. Neuraminidase Inhibitors for Preventing and Treating Influenza in Healthy Adults and Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
32. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B. Complications of Viral Influenza. *Am J Med*. 2008;121(4):258–264. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
33. Tsvetkov V.V., Golobokov G.S. Priorities of Early Pathogenetic Therapy of Flu and Sars of Other Etiology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(15):78–82. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-78-82.
34. Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Ershov F.I. Modern Approaches to Increasing the Effectiveness of Therapy and Prevention of Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections. *Consilium Medicum*. 2005;7(10):831–835. (In Russ.)
35. Melnikova I.Yu., Romantsov M.G. Medicines for the Treatment of Influenza and ARVI. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;(1):20–23. (In Russ.)
36. Savenkova M.S., Savenkov M.P., Afanas'eva A.A., Abramova N.A. Effects of Antiviral and Immunomodulating Treatment of Influenza, Other Acute Respiratory Viral Infections and Herpes Virus Infection. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal*. 2014;(5):83–93. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-83-93.
37. Ilkevich T.G., Teyge S.V. The Analysis of the Modern Combined Preparations Used for the Symptomatic Treatment of Acute Respiratory Viral Infections. *Nauchnyy almanakh = Scientific Almanac*. 2015;(11-4):73–78. (In Russ.) doi: 10.17117/na.2015.11.04.073.
38. De Sutter A.I., van Driel M.L., Kumar A.A., Lesslar O., Skrt A. Oral Antihistamine-Decongestant-Analgesic Combinations for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD004976. doi: 10.1002/14651858.CD004976.pub3.
39. Zharkova N.E. Symptomatic Treatment of ARVI: the Future Belongs to Combined Drugs. *RMZH = RMI*. 2007;15(22):1636–1638. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Simptomaticheskoe_lechenie_ORVI_budushee_zakombinirovannymi_preparatami/.
40. Zaitsev A.A., Kulagina I.Ts. Symptomatic Agents for the Treatment of Acute Respiratory Viral Infections. *Farmateka*. 2013;(4):79–82. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Simptomaticheskie-sredstva-dlya-lecheniya-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infekcii.html>.
41. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Turovskiy A.B. Symptomatic therapy for diseases of the upper respiratory tract. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Reference Book*. 2007;5(2):11–18. (In Russ.)
42. Picon P.D., Costa M.B., da Veiga Picon R., Fendt L.C., Sukster M.L., Saccilotto I.C. et al. Symptomatic Treatment of the Common Cold with a Fixed-Dose Combination of Paracetamol, Chlorphenamine and Phenylephrine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13:556. doi: 10.1186/1471-2334-13-556.
43. Chuchalin A.G. Severe Forms of Influenza: Diagnostic and Treatment Algorithms. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal*. 2009;(5):5–7. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1579/1222>.
44. Shishkova V.N. Efficiency, Safety and Unjustified Polypharmacy in the Treatment of Acute Respiratory Diseases. *Vrach = The Doctor*. 2016;(11):50–53. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-11-16>.
45. Sadovnikova I.I. Some Questions of the Clinic, Diagnosis and Treatment of ARVI. *RMZH = RMI*. 2005;(21):1397–1399. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Nekotorye_voprosy_kliniki_diagnostiki_i_lecheniya_ORVI/.
46. Kuznetsova O.Yu., Pleshanova Zh.V. The Place of Modern Combined Drugs in the Treatment of Acute Respiratory Viral Infections in Outpatient Practice. *Consilium Medicum*. 2010;12(3):93–102. (In Russ.)
47. Pchelintsev M.V. New Clinical and Pharmacological Aspects of Symptomatic Therapy of ARVI and Influenza. *RMZH = RMI*. 2009;17(14):924–927. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Novye_klinikofarmakologicheskie_aspekty_simptomaticheskoy_terapii_ORVI_i_grippa/.
48. Romantsov M.G., Kiselev O.I., Sologub T.V. Etiopathogenetic Pharmacotherapy of ARVI and Influenza. *Lechaschiy Vrach*. 2011;(2):92–96. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435132>.
49. Krutikhina S.B., Yablokova E.A. The Current Course of Acute Respiratory Infections and the Possibility of Pathogenetic Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):14–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-14-16.
50. Dvoretzkiy L.I., Yakovlev S.V. Errors in Antibiotic Therapy for Respiratory Tract Infections in Outpatient Practice. *Lechaschiy Vrach*. 2003;(8):49–54. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/08/4530582>.
51. Ershov F.I., Kasyanova N.V., Polonsky V.O. Is Rational Pharmacotherapy of Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections Possible? *Consilium Medicum*. 2003;(5):56–59. (In Russ.)
52. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.

Информация об авторах:

Никифорова Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gn_nik_63@mail.ru

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svvm3@yandex.ru

Золотова Анна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zolotova.anna.vl@gmail.com

Морозова Мария Алексеевна, врач-ординатор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; maria.96-96@mail.ru

Information about the authors:

Galina N. Nikiforova, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gn_nik_63@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

Anna V. Zolotova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zolotova.anna.vl@gmail.com

Maria A. Morozova, Resident Physician of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; maria.96-96@mail.ru

Клинико-фармакологические подходы к оптимизации терапии у кашляющего пациента

Д.В. Цыганко¹, ORCID: 0000-0003-2978-3371, riverdrinkins@mail.ru

Н.Г. Бердникова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7565-7619, berdnad@mail.ru

В.А. Екатеринчев³, ORCID: 0000-0002-2202-9280, 1225.83@mail.ru

¹ Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Кашель рассматривается как безусловно-рефлекторная защитно-приспособительная реакция организма на воздействие раздражающих агентов, таких как аэрополлютанты, инородные тела, мокрота, и призван обеспечить адекватную проходимость дыхательных путей для осуществления нормального газообмена. К сожалению, нередко этот механизм из защитного трансформируется в патологический, лишенный адаптивного характера, принося страдания пациенту и усугубляя его плохое состояние. Грань между физиологическим и патологическим кашлем зачастую размыта и по-разному воспринимается как больными, так и врачами. В большинстве случаев отношение к кашлю, в том числе и длительному, у населения пренебрежительное – как к чему-то обыденному, не сулящему больших проблем, без настороженности в отношении туберкулеза, онкологических и множества других серьезных заболеваний. На рынке представлено огромное количество лекарственных препаратов, позиционируемых как эффективные противокашлевые средства. Однако большое разнообразие способов лечения данной патологии свидетельствует о том, что идеальных лекарств от кашля, сочетающих в себе универсальность, высокую эффективность и безопасность, на сегодняшний день не существует. Многие препараты могут вызывать серьезные побочные эффекты, накладывающие большие ограничения на их прием. Еще одной сложностью является тот факт, что триггеры и пути реализации кашлевого рефлекса чрезвычайно разнообразны. Выявление причин длительного кашля требует тщательного сбора анамнеза зачастую с применением мультидисциплинарного подхода: расширенного обследования, участия таких врачей, как оториноларинголог, кардиолог, гастроэнтеролог, пульмонолог, онколог, фтизиатр, клинический фармаколог (лекарственно-индуцированный кашель, межлекарственные взаимодействия). Данная статья посвящена проблемам дифференциальной диагностики кашля и подбора противокашлевых препаратов на основании их доказанной эффективности и безопасности. Особенно актуальной эта информация становится во время сезонного повышения заболеваемости ОРВИ.

Ключевые слова: ОРВИ, сухой кашель, цитрата бутамират, исследования, диагностика

Для цитирования: Цыганко Д.В., Бердникова Н.Г., Екатеринчев В.А. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации терапии у кашляющего пациента. *Медицинский совет.* 2021;(4):112–119. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-112-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pharmacological approaches to the optimisation of therapy in a coughing patient

Dmitry V. Tsyganko¹, ORCID: 0000-0003-2978-3371, riverdrinkins@mail.ru

Nadezhda G. Berdnikova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7565-7619, berdnad@mail.ru

Vyacheslav A. Ekaterinchev³, ORCID: 0000-0002-2202-9280, 1225.83@mail.ru

¹ Davydovsky City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Cough is considered as an unconditional reflex adaptive defense response to irritating agents such as aeropollutants, foreign bodies, sputum, and is supposed to ensure adequate airway patency for normal gas exchange. Unfortunately, this mechanism is often transformed from a protective to a pathological one, lacking an adaptive function, causing suffering to the patient and exacerbating his poor condition. The line between physiological and pathological cough is often blurred and is perceived differently by both patients and physicians. In most cases, cough, including persistent cough, is treated with neglect by the general population – as an everyday occurrence with no major problems, and with a lack of awareness of tuberculosis, cancer and a number of other serious diseases. There are a large number of medicines on the market that are positioned as effective cough medicines. However, the wide variety of ways to treat this pathology demonstrates that there is no ideal cough medicine that combines universality, high efficacy and safety. Many drugs can cause serious side-effects, imposing severe restrictions on their use. Another

difficulty is that the triggers and pathways of the cough reflex are extremely varied. Identifying the causes of persistent cough requires a thorough medical history, often with a multidisciplinary approach: extended examination, doctors such as otorhinolaryngologist, cardiologist, gastroenterologist, pulmonologist, oncologist, phthisiatrician, clinical pharmacologist (drug-induced cough, drug-drug interactions). This article focuses on the differential diagnosis of cough and the selection of cough medicines based on their proven efficacy and safety. This information becomes particularly relevant during the seasonal increase in the incidence of acute respiratory infections.

Keywords: ARI, dry cough, butamirate citrate, studies, diagnosis

For citation: Tsyganko D.V., Berdnikova N.G., Ekaterinchev V.A. Clinical and pharmacological approaches to the optimisation of therapy in a coughing patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):112–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-112-119.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – самая распространенная причина, с которой пациенты обращаются за медицинской помощью [1], поэтому оценка тяжести и выявление патогенетической причины являются залогом успешной терапии. Кашель – это сложная многокомпонентная рефлекторная защитно-приспособительная реакция организма, которая возникает в результате раздражения кашлевых рецепторов, расположенных не только в дыхательных путях, но и в полости носа, наружном ухе, плевре, диафрагме, перикарде, пищеводе и желудке [2]. Легче всего кашель вызывается при раздражении кашлевых зон задней стенки глотки, голосовой щели, трахеи и плевры [3].

Кашель является одновременно и простой и сложной клинической проблемой, которая может потребовать диагностического поиска, подбора как симптоматической, так и этиотропной терапии. Он ответственен за более чем 50% новых посещений пациентов в первичной медико-санитарной помощи и является основным источником обращений за консультацией в аптечной практике [4]. От 10 до 38% обращений за медицинской помощью к специалисту-пульмонологу связано с хроническим кашлем [1], распространенность которого среди населения достигает 13%, значительно ухудшая качество жизни, в т. ч. вызывая тревогу и депрессию [5–7].

Наиболее частыми этиологическими факторами являются вирусы (гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус). Вне сезонных эпидемических вспышек вирусных респираторных инфекций кашель как проявление острого бронхита может быть вызван такими возбудителями, как *Bordetella pertussis* и *B. parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*. Однако на сегодняшний день любая ОРВИ будет расцениваться в первую очередь как вызванная SARS-CoV-2, также характеризующаяся в 63,1% сухим кашлем или с небольшим количеством мокроты [8]. Учитывая сложившуюся эпидемиологическую обстановку и масштабы заболеваемости COVID-19, Роспотребнадзор не исключает, что коронавирусная инфекция станет такой же сезонной инфекцией, как адено-, риновирус или грипп.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА КАШЛЯ

Большое диагностическое значение имеет информация о времени возникновения кашля, его продуктивности, сопутствующих симптомах и заболеваниях. Классификация по продолжительности позволяет актуализировать перечень причин, определить направления диагностического поиска и лечения [9, 10]. Обычно диагностика острого (до трех недель) кашля не представляет затруднений, связана с инфекцией верхних и/или нижних дыхательных путей.

Будет ли кашель сухим или продуктивным, зависит от возбудителя, продолжительности заболевания и наличия хронической бронхолегочной патологии. В случае, когда организму не удастся быстро элиминировать возбудителя, патоген по мере размножения оказывает цитопатическое действие на клетки слизистой, что приводит к десквамации эпителия, нарушению мукоцилиарного клиренса. В итоге происходит накопление и застой секрета, содержащего элементы разрушенных иммунных и эпителиальных клеток, фрагменты возбудителя. С этого момента кашель становится продуктивным, носит защитный характер и призван очистить дыхательные пути от мокроты [11]. При этом кашель имеет благоприятное доброкачественное течение и может разрешиться самостоятельно после купирования воспалительных явлений в дыхательных путях и нормализации мукоцилиарного транспорта.

Временной промежуток для подострого кашля от 3 до 8 недель, «серая зона», может быть следствием: 1) постинфекционных проявлений [12, 13] (кашель после ОРВИ, гриппа, коклюша, атипичных возбудителей *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*); 2) симптомом более серьезного заболевания (туберкулеза, злокачественных новообразований, интерстициальных заболеваний легких и др.) [14].

Хронический кашель (более 8 недель) развивается на фоне уже существующих бронхолегочных заболеваний, патологии лор-органов, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также может быть связан с приемом лекарственных препаратов. Таким образом, для диагностики причин

затяжного кашля требуются тщательный сбор анамнеза и комплексный междисциплинарный подход [15, 16].

Определившись с продолжительностью кашля, также необходимо установить его продуктивность, зависящую от выраженности бронхиальной секреции или изменения реологических свойств слизи. Это может влиять на выбор применения противокашлевых или отхаркивающих препаратов [17].

Считается, что при отсутствии явной патологии органов грудной клетки (нормальная рентгенологическая картина), существует несколько основных причины сухого кашля: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или диафрагмальная грыжа, астматический синдром (кашлевой вариант астмы и эозинофильный бронхит), ринит (постназальный затек), в детском возрасте – адено tonsиллярная патология.

Патофизиологической составляющей кашля при ГЭРБ считается раздражение рецепторов слизистой оболочки пищевода кислым содержимым, которое стимулирует вагусно-пищеводный трахеобронхиальный кашлевой рефлекс. Хронический кашель сам может спровоцировать связанное с глотанием расслабление нижнего пищеводного сфинктера или его транзиторную релаксацию, которая на фоне повышенного внутрибрюшного давления может вызывать или поддерживать рефлюкс. Понимание этих механизмов указывает на необходимость применения терапии, направленной на устранение причин развития «порочного круга» кашля [18]. Связь между ожирением и хроническим кашлем также может быть связана с рефлюксными механизмами. При классических симптомах ГЭРБ была показана высокая степень корреляции с повышенным ИМТ. Ожирение увеличивает тенденцию к возникновению рефлюкса посредством гормонального механизма и повышения внутрибрюшного давления [19].

Еще одной причиной сухого кашля является постназальный затек у пациентов с ринитами/синуситами. Он также может формировать ложное представление о продуктивности кашля, хотя требует совсем другой тактики лечения [20]. В данном случае местное применение сосудосуживающих, топических кортикостероидных и, возможно, антигистаминных препаратов является предпочтительным [21]. Состояние полости носа и околоносовых пазух, адено tonsиллярной системы, патологические состояния зубочелюстной системы, а также отсутствие адекватной обработки зубных протезов оказывают значительное влияние на микробный пейзаж в глотке, способствуя развитию анаэробной грамположительной и грамотрицательной флоры, что, в свою очередь, может приводить к фарингитам и хроническому кашлю. При наличии отделяемого гнойного характера целесообразно присоединение местных или системных антибиотиков. Наличие адено tonsиллярной патологии при хроническом кашле и при неэффективной консервативной санации является показанием к оперативному лечению, как правило, с положительным эффектом [22]. Связь между кашлем и курением не удивительна [23] и обусловлена развитием воспаления в дыхательных путях, проявляющего-

ся в увеличении количества макрофагов и клеток, экспрессирующих рецепторы интерлейкинов и молекул адгезии [24]. Следствием этого воспаления является повышение чувствительности кашлевого рефлекса. Этот механизм усугубляется гастроэзофагальным рефлюксом, риск появления которого значительно увеличивается у курящих [25].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРИЧИНА КАШЛЯ

Предполагается, что механизм, отвечающий за ИАПФ-индуцированный кашель (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), связан с повышением локальной концентрации кининов (брадикинина), субстанции P, простагландинов, тромбоксана [26]. Брадикинин может вызывать кашель путем стимуляции волокон блуждающего нерва. Остается неясным, почему кашель возникает только у некоторых пациентов, получающих ИАПФ. Предполагают роль генетических факторов [27, 28]. Хронический кашель может быть связан и с применением лекарственных препаратов, к нежелательным эффектам которых относят развитие интерстициальных поражений легких (метотрексат, амиодарон, циклофосфамид, нитрофураны) [29–31], способствующих бронхиальной обструкции (бета-блокаторы), связанных с рефлюкс-эзофагитом (стероиды, бифосфонаты, теофиллины, антагонисты кальция) [32, 33].

В случае продуктивного кашля имеет значение анализ количества и характера мокроты. Так, увеличение ее объема и гнойности у страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) служит критерием обострения и свидетельствует о необходимости применения антибактериальной терапии, согласно критериям N.R. Anthonisen et al. [34]. Учитывая высокую степень резистентности, выбор антибактериальной терапии, согласно стратегии СКАТ, проводится с учетом предшествующей АБ-терапии, сопутствующих заболеваний и пребывания в медицинских учреждениях [35, 36]. Постоянное обильное выделение слизистой мокроты – бронхорея – дает возможность заподозрить бронхоальвеолярный рак легкого [37]; описаны случаи бронхореи после перенесенного инсульта, что, вероятно, связано со стимуляцией парасимпатической нервной системы [38]. Для пациентов с отеком легкого, обусловленного острой левожелудочковой недостаточностью, характерно отделение большого количества пенистой розовой мокроты. Вязкая, трудно отделяемая мокрота наблюдается при бронхиальной астме (БА). При пневмонии больные нередко жалуются на отделение ржавой мокроты. Особую настороженность должны вызывать больные с жалобами на кровохарканье. В числе основных причин кровохарканья стоит выделить тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), новообразования, туберкулез, аутоиммунные заболевания, бронхоэктазы [39–42].

Аускультация легких остается наиболее легко выполнимой и достаточно информативной методикой в рутинной клинической практике. Наличие сухих свистящих хрипов преимущественно на выдохе свидетельствует

об обструктивном поражении нижних отделов дыхательных путей и обострении БА или ХОБЛ. Выявление участка влажных мелкопузырчатых хрипов (крепитации) служит типичным признаком пневмонии. Множественные фокусы влажных хрипов наблюдаются при отеке легких. Инспираторные хрипы по типу «треска целлофана» характерны для интерстициальных заболеваний легких.

При обследовании больного, предъявляющего жалобы на длительный кашель, обязательны рентгенография / компьютерная томография придаточных пазух носа, осмотр отоларинголога с целью исключения заболеваний лор-органов [43]. Ключевым моментом является проведение рентгенологического исследования органов грудной полости, позволяющего определить ряд патологических процессов, сопровождающихся кашлем (пневмония и прочее) или по крайней мере уточнить круг заболеваний, обуславливающих необходимость дальнейшего обследования, а также, напротив, вовсе исключить патологию легких из дифференциально-диагностического поиска. При наличии показаний выполняется компьютерная томография высокого разрешения, позволяющая уточнить характер поражения легочной ткани, средостения. Однако в настоящее время рентгенография органов грудной клетки как скрининговый метод обследования сдает свои позиции в пользу компьютерной томографии, что обусловлено пандемией COVID-19, нередко проявляющейся только кашлем без температуры и характерной клинической картиной. Исследование функции внешнего дыхания дает возможность уточнить характер изменений вентиляционной способности легких: обструктивный или рестриктивный тип нарушений. При наличии обструкции необходимо выполнение теста на ее обратимость с бронхолитиком для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ. Фибробронхоскопия выполняется для исключения неопластических процессов, туберкулеза, саркоидоза, аспирации инородного тела, трахеобронхиальной дискинезии; также она необходима для получения бронхиальных смывов на микробиологическое и цитологическое исследования, санации трахеобронхиального дерева. Тем не менее, зачастую может быть не выявлено какой-либо причины, способной вызвать кашель, в таком случае он расценивается как необъяснимый (ранее – идиопатический) [14].

ОСОБЕННОСТИ ПОДХОДОВ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СУХИМ КАШЛЕМ

Пациент с сухим мучительным кашлем страдает от многочисленных физических (кашлевые обмороки, недержание мочи, нарушение сна) и психологических проблем, таких как социальная изоляция, дисгармония в семье и на работе, депрессия вплоть до суицидов [44]. В этой ситуации должно быть назначено симптоматическое противокашлевое лечение. Подбор средства проводится индивидуально с учетом механизма действия, противокашлевой активности, риска возникновения побочных эффектов, наличия сопутствующей патологии и возможных противопоказаний. Противокашлевые

препараты отличаются по локализации своего действия: периферической или центральной. Чтобы снять приступ сухого раздражающего кашля, возникает необходимость воздействовать на кашлевой центр, который находится в продолговатом мозге. Наркотические противокашлевые препараты обладают выраженным терапевтическим противокашлевым эффектом, но имеют низкий профиль безопасности, так как характеризуются серьезными побочными явлениями: вызывают привыкание, угнетают дыхательный центр и могут уменьшать дыхательный объем. Негативными эффектами опиатов являются также возможность замедления моторики кишечника и возникновение запоров, сонливость, нарушение когнитивных функций. С учетом перечисленных эффектов наркотические препараты центрального действия крайне редко применяются и только в стационарных условиях под пристальным врачебным наблюдением. Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия лишены указанных побочных эффектов, при этом эффективность современных средств из этой группы приближается к наркотическим препаратам. Препараты, применяемые для лечения кашля, отличаются как механизмом действия, так и фармакокинетическими особенностями.

Цитрат бутамирата принадлежит к классу супрессоров кашля, действующих на кашлевой центр в стволе головного мозга. Кроме того, он оказывает противовоспалительное действие и уменьшает бронхоспазм за счет антихолинергического эффекта. Быстро всасывается после приема внутрь, терапевтическая концентрация в плазме крови определяется через 5–10 мин. приема, достигая максимальной в течение полутора часов. Хороший профиль безопасности, возможность применения в педиатрической практике для детей старше двух месяцев позволяют широко использовать в рутинной практике. Возможные побочные эффекты наблюдаются редко, у 0,5–1% больных, в основном в виде кожной сыпи, тошноты, диареи, головокружения.

Данные по эффективности противокашлевых препаратов, в том числе и бутамирата, противоречивы, и обусловлено это сложностями объективной оценки кашля, а также влиянием эффекта плацебо [14]. Кроме того, многие исследования объединяют в группы пациентов с разнообразными нозологиями и соответственно с принципиально отличающимися механизмами развития кашля. Влияние бутамирата на чувствительность кашлевого рефлекса, индуцированного ингаляцией капсаицина, у здоровых добровольцев изучалось в плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании с декстрометорфаном в качестве положительного контроля. Все четыре дозы бутамирата (22,5, 45, 67,5 и 90 мг) не продемонстрировали значительного подавления кашлевого рефлекса по сравнению с декстрометорфаном [4]. Несмотря на отсутствие убедительных данных о купировании кашля, спровоцированного приемом капсаицина, в эксперименте у здоровых добровольцев, в реальной клинической практике он продемонстрировал совершенно иные результаты.

Бутамират в ряде двойных слепых рандомизированных параллельных групповых исследований показал эффективность с кодеином и другими компараторами, однако ни в одном из них не было плацебо-контроля [45]. Так, в одном исследовании у 60 пациентов с кашлем различной этиологии была продемонстрирована сравнимая эффективность бутамирата и клобутинола на частоту и продолжительность кашля [46]. В другом исследовании изучались эффективность и безопасность бутамирата в виде капель, сиропа и таблеток у детей от 1 мес. до 12 лет по данным 3 215 анкет, предоставленных 276 врачами общей практики и пульмонологами. Показанием к применению был кашель, обусловленный острой инфекцией нижних дыхательных путей (трахеитом, ларингитом, бронхитом). В полученных результатах показана эффективность всех трех форм препарата, побочные явления были редкими и несерьезными (тошнота, рвота, диарея, кожные экзантемы) у 0,5–1% пациентов [47]. Кодеин в качестве основного средства от кашля помогает не всегда. Напротив, цитрат бутамирата, используемый в течение многих лет, характеризуется эффективностью и безопасностью, что особенно актуально в педиатрии [48]. При этом препараты, содержащие кодеин и антигистаминные препараты, не рекомендуются к приему у маленьких детей [49]. По данным Кокрейновского обзора Interventions for Cough in Cancer, ни по одному из представленных фармакологических методов лечения нельзя сделать однозначных выводов, хотя бутамират в виде сиропа, кодеин, морфин, дигидрокодеин, кромогликат, гидропропизин и леводропропизин, по-видимому, оказывают положительное влияние на кашель, связанный с раком легких. Этот эффект должен быть сбалансирован с потенциальными побочными действиями, включая тошноту, головокружение или диарею при приеме бутамирата, или сонливость, запор, угнетение дыхания или зависимость от опиоидов [50]. Тем не менее, у взрослых пациентов с раком легкого в качестве стартовой противокашлевой терапии рекомендован бутамират (уровень доказательности 2C) [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кашель, являясь естественной защитной реакцией организма на биотические и абиотические факторы окружающей среды, широко распространен среди популяции независимо от возраста и пола, поскольку является сим-

птом многих заболеваний и патологических состояний, в значительной мере негативно влияющий на качество жизни. Это выражается как в медико-биологическом (нарушение сна, беттолепсия [52, 53], недержание мочи и кала, боли в грудной клетке и животе, астенический синдром), так и в психосоциальном аспекте (вызывает непонимание, страх и отчуждение у родственников, коллег, окружающих). Таким образом, исследование вызвавших его причин, подбор адекватной терапии остаются актуальной проблемой и сегодня.

В сезон подъема заболеваемости ОРВИ диагностика кашля, как правило, стандартна и не представляет затруднений. Однако в подходах к лечению, особенно в амбулаторной практике, имеются большие различия, обусловленные в том числе сложившимися территориально-историческими традициями. Вопреки рекомендациям широко назначаются антибактериальные препараты, не влияющие на скорость выздоровления, но имеющие значимые побочные эффекты, в т. ч. селекция полирезистентной флоры, иммуномодуляторы, не доказавшие своей эффективности. Продолжительность и исходы заболевания обусловлены причинным патогеном и состоянием макроорганизма. Назначение симптоматической терапии призвано улучшать качество жизни, в т. ч. избавляя от такого тягостного проявления, как кашель.

В зависимости от возраста пациента и продолжительности кашля (более или менее трех недель) предусмотрены различные алгоритмы дифференциальной диагностики. Во время обследования с целью облегчения состояния показан прием симптоматической терапии, в т. ч. противокашлевых средств. Оптимальным выбором является центрально-действующий ненаркотический препарат с хорошим профилем безопасности, широким терапевтическим диапазоном. Данным критериям удовлетворяет бутамират, обладающий, кроме прочего, бронхоспазмолитическим за счет неспецифического антихолинэргического действия и противовоспалительным эффектами. Его несомненным преимуществом является и различная форма выпуска: капли (для приема детям с двух месяцев), сироп, таблетки с модифицированным высвобождением. Препарат позволяет достичь быстрого регресса симптоматики, тем самым улучшив качество жизни пациента. 

Поступила / Received 20.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

1. Зайцев А.А. Кашель: по страницам международных рекомендаций. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):38–48. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48.
2. Волков А.В. Противокашлевые, муколитические и отхаркивающие средства. Что выбрать? *РМЖ*. 2008;(4):239. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Protivokashlevye_mukoliticheskie_i_otkarkivayushchie_sredstva_Chto_vybraty/.
3. Жаркова Н.Е. Кашель: причины, диагностика, лечение. *РМЖ*. 2006;(16):1171. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Kashely_prichiny_diagnostika_lechenie/.
4. Morice A., Kardos P. Comprehensive Evidence-Based Review on European Antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
5. Birring S., Prudon B., Carr A., Singh S., Morgan M., Pavord I. Development of a Symptom Specific Health Status Measure for Patients with Chronic Cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58:339–343. doi: 10.1136/thorax.58.4.339.
6. Song W., Chang Y., Faruqi S., Kim J., Kang M., Kim S. The Global Epidemiology of Chronic Cough in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Respir J*. 2015;45:1479–1481. doi: 10.1183/09031936.00218714.
7. Chamberlain S., Garrod R., Douiri A., Masefield S., Powell P., Bücher C. The Impact of Chronic Cough: A Cross-Sectional European Survey. *Lung*. 2015;193:401–408. doi: 10.1007/s00408-015-9701-2.
8. Zhu J., Ji P., Pang J., Zhong Z., Li H., He C. Clinical Characteristics of 3062 COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020;92:1902–1914. doi: 10.1002/jmv.25884.

9. Irwin R., French C., Chang A., Altman K. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
10. Morice A., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C. ERS Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Chronic cough in Adults and Children. *Eur Respir J*. 2020;55(1)1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
11. Евстифеева Г.Ю., Трусова О.Ю., Данилова Е.И., Суменко В.В. Клиническая эффективность лечения кашля в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2019;(2):194–198. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-194-198.
12. Capristo C., Rossi G.A. Post-Infectious Persistent Cough: Pathogenesis and Therapeutic Options. *Minerva Pediatr*. 2017;69(5):444–452. doi: 10.23736/S0026-4946.17.04958-1.
13. Brame S. Postinfectious Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1):1385–146S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.138S.
14. Irwin R., Baumann M., Bolser D., Boulet L.-P., Brame S., Brightling C. Diagnosis and Management of Cough Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):1–23. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
15. Guilleminault L., Brouquières D., Didier A. From Acute Cough to Chronic Cough in Adults: Overview on a Common Reason for consultation. *Presse Med*. 2019;48(4):353–364. doi: 10.1016/j.lpm.2019.02.009.
16. Chung K., Pavord I. Prevalence, Pathogenesis, and Causes of Chronic Cough. *Lancet*. 2008;371(9621):1364–1374. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60595-4.
17. Chung K., Laloo U. Diagnosis and Management of Chronic Persistent Dry Cough. *Postgrad Med J*. 1996;72(852):594–598. doi: 10.1136/pgmj.72.852.594.
18. Ford A.C., Forman D., Moayyedi P., Morice A.H. Cough in the Community: A Cross Sectional Survey and the Relationship to Gastrointestinal Symptoms. *Thorax*. 2006;61(11):975–979. doi: 10.1136/thx.2006.060087.
19. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Camargo C.A. Jr. Body-Mass Index and Symptoms of Gastroesophageal Reflux in Women. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2340–2348. doi: 10.1056/NEJMoa054391.
20. Tatar M., Plevkova J., Brozmanova M., Pecova R., Kollarik M. Mechanisms of the Cough Associated with Rhinosinusitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):121–126. doi: 10.1016/j.pupt.2008.11.014.
21. Gawchik S., Goldstein S., Prenner B., John A. Relief of Cough and Nasal Symptoms Associated with Allergic Rhinitis by Mometasone Furoate Nasal Spray. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(4):416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61826-1.
22. Birring S.S., Passant C., Patel R.B., Prudon B., Murty G.E., Pavord I.D. Chronic Tonsillar Enlargement and Cough: Preliminary Evidence of a Novel and Treatable Cause of Chronic Cough. *Eur Respir J*. 2004;23(2):199–201. doi: 10.1183/09031936.03.00066403.
23. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Determinants of Cough in Young Adults Participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 2001;18:647–654. doi: 10.1183/09031936.01.00098701.
24. Turato G., Di Stefano A., Maestrelli P., Mapp C.E., Ruggieri M.P., Roggeri A. et al. Effect of Smoking Cessation on Airway Inflammation in Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1262–1267. doi: 10.1164/ajrccm.152.4.7551380.
25. Kadakia S., Kikendall J., Maydonovitch C., Johnson L. Effect of Cigarette Smoking on Gastroesophageal Reflux Measured by 24-h Ambulatory Esophageal pH Monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(10):1785–1790.
26. Overlack A. ACE Inhibitor-Induced Cough and Bronchospasm. *Drug Saf*. 1996;15(1):72–78. doi: 10.2165/00002018-199615010-00006.
27. Grilo A., Sáez-Rosas M.P., Santos-Morano J., Sánchez E., Moreno-Rey C., Real L.M. et al. Identification of Genetic Factors Associated with Susceptibility to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-Induced Cough. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(1):10–17. doi: 10.1097/FPC.0b013e328341041c.
28. Yang S.M., He Q.Y., Miao Y.D. The Relationship between Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene and Cough Caused by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2003;26(4):203–205.
29. Ben-Noun L. Drug-Induced Respiratory Disorders: Incidence, Prevention and Management. *Drug Saf*. 2000;23(2):143–164. doi: 10.2165/00002018-200023020-00005.
30. D'Andrea N., Triolo L., Margagnoni G., Aratari A., Sanguinetti C. Methotrexate-Induced Pneumonitis in Crohn's Disease. Case Report and Review of the Literature. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(5):312–19. doi: 10.1186/2049-6958-5-5-312.
31. Virdee G., Bleasdale J., Ikramullah M., Graham-Clarke E. Sertraline-Induced Hypersensitivity Pneumonitis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(12):e230724. doi: 10.1136/bcr-2019-230724.
32. Roden A., Camus P. Iatrogenic Pulmonary Lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(4):260–271. doi: 10.1053/j.semdp.2018.03.002.
33. Matsuno O. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: Mechanisms and Best Diagnostic Approaches. *Respir Res*. 2012;13(1):39. doi: 10.1186/1465-9921-13-39.
34. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196–204. doi: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
35. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. (ред.). Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018. 156 с. doi: 10.17513/np.318.
36. Бердникова Н.Г., Климова О.Ю., Цыганко Д.В., Екатеринбург В.А. Некоторые аспекты терапии бактериальных инфекций верхних дыхательных путей: что остается за кадром клинических рекомендаций? *Медицинский совет*. 2017;(11):64–70. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-64-70.
37. Rémi C., Rémi J., Bausewein C. Pharmacological Management of Bronchorrhea in Malignant Disease: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(5):916–925. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.335.
38. Sung C.-Y., Lee T.-H., Chu N.-S. Bronchorrhea Following Stroke. *Eur Neurol*. 2012;67:57–62. doi: 10.1159/000334099.
39. Cordovilla R., Bollo de Miguel E., Nuñez Ares A., Cosano Povedano F.J., Herráez Ortega I., Jiménez Merchán R. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(7):368–377. doi: 10.1016/j.arbres.2015.12.002.
40. Davoodi M., Kordi M., Gharibvand M., Shoushtari M., Borsari H., Bahadoram M. Hemoptysis: Comparison of Diagnostic Accuracy of Multi Detector CT Scan and Bronchoscopy. *Glob J Health Sci*. 2015;7(3):373–377. doi: 10.5539/gjhs.v7n3p373.
41. Earwood J., Thompson T. Hemoptysis: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):243–249. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2015/0215/p243.html>.
42. Ittrich H., Bockhorn M., Klose H., Simon M. The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(21):371–381. doi: 10.3238/arztebl.2017.0371.
43. Колосова Н.Г., Шахназарова М.Д., Шаталина С.И. Диагностика и лечение кашля у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):140–143. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-140-143.
44. Tae H., Jeong B.R., Chae J.H. Sleep Problems as a Risk Factor for Suicide: Are Certain Specific Sleep Domains Associated with Increased Suicide Risk? *J Affect Disord*. 2019;252:182–189. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.053.
45. Lejeune J., Weibel M.A. Comparison of 2 Antitussive Agents in Pediatrics (Butamirate Citrate in Drinkable Solution and Zipeprol Syrup). *Rev Med Suisse Romande*. 1990;110(2):181–185.
46. Charpin J., Weibel M.A. Comparative Evaluation of the Antitussive Activity of Butamirate Citrate Linctus versus Clobutinol Syrup. *Respiration*. 1990;57(4):275–279. doi: 10.1159/000195855.
47. Mikó P. The Use and Safety of Butamirate Containing Drops, Syrup and Depot Tablets in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146(13):609–612.
48. Ptusa T. Butamirate Citrate in Cough Controlling. *Pol Merkuri Lekarski*. 2013;35(210):367–369.
49. Chang C., Cheng A., Chang A. Over-the-Counter (OTC) Medications to Reduce Cough as an Adjunct to Antibiotics for Acute Pneumonia in Children and Adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006088. doi: 10.1002/14651858.CD006088.pub3.
50. Molassiotis A., Bailey C., Caress A., Brunton L., Smith J. Interventions for Cough in Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD007881. doi: 10.1002/14651858.CD007881.pub2.
51. Molassiotis A., Smith J.A., Mazzone P., Blackhall F., Irwin R.S. Symptomatic Treatment of Cough among Adult Patients With Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):861–874. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.028.
52. Dicpinigaitis P., Lim L., Farmakidis C. Cough Syncope. *Respir Med*. 2014;108(2):244–251. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.020.
53. Waldmann V., Combes N., Narayanan K., Sharifzadehgan A., Bouzeman A., Beganton F. Cough Syncope. *Am J Med*. 2017;130(7):e295–e296. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.050.

References

1. Zaytsev A.A. Cough: Through the Pages of International Recommendations. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(27):38–48. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48.
2. Volkov A.V. Antitussives, Mucolytics and Expectorants. What To Choose? *RMZH = RMI*. 2008;(4):239. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Protivokashlevye_mukoliticheskie_i_otkarkivayushchie_sredstva_Chto_vybraty/.
3. Zharkova N.E. Cough: Causes, Diagnosis, Treatment. *RMZH = RMI*. 2006;(16):1171. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kashely_prichiny_diagnostika_lechenie/.
4. Morice A., Kardos P. Comprehensive Evidence-Based Review on European Antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
5. Birring S., Prudon B., Carr A., Singh S., Morgan M., Pavord I. Development of a Symptom Specific Health Status Measure for Patients with Chronic Cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58:339–343. doi: 10.1136/thorax.58.4.339.
6. Song W., Chang Y., Faruqi S., Kim J., Kang M., Kim S. The Global Epidemiology of Chronic Cough in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Respir J*. 2015;45:1479–1481. doi: 10.1183/09031936.00218714.
7. Chamberlain S., Garrod R., Douiri A., Masefield S., Powell P., Bücher C. The Impact of Chronic Cough: A Cross-Sectional European Survey. *Lung*. 2015;193:401–408. doi: 10.1007/s00408-015-9701-2.
8. Zhu J., Ji P., Pang J., Zhong Z., Li H., He C. Clinical Characteristics of 3062 COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020;92:1902–1914. doi: 10.1002/jmv.25884.
9. Irwin R., French C., Chang A., Altman K. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
10. Morice A., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C. ERS Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Chronic cough in Adults and Children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
11. Evstifeeva G.Yu., Trusova O.Yu., Danilova E.I., Sumenko V.V. Clinical Efficiency of Treatment of Cough in Pediatric Practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):194–198. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-194-198.
12. Capristo C., Rossi G.A. Post-Infectious Persistent Cough: Pathogenesis and Therapeutic Options. *Minerva Pediatr*. 2017;69(5):444–452. doi: 10.23736/S0026-4946.1704958-1.
13. Braman S. Postinfectious Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1):138S–146S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.138S.
14. Irwin R., Baumann M., Bolser D., Boulet L.-P., Braman S., Brightling C. Diagnosis and Management of Cough Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):1–23. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
15. Guilleminault L., Brouquières D., Didier A. From Acute Cough to Chronic Cough in Adults: Overview on a Common Reason for consultation. *Presse Med*. 2019;48(4):353–364. doi: 10.1016/j.lpm.2019.02.009.
16. Chung K., Pavord I. Prevalence, Pathogenesis, and Causes of Chronic Cough. *Lancet*. 2008;371(9621):1364–1374. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60595-4.
17. Chung K., Lalloo U. Diagnosis and Management of Chronic Persistent Dry Cough. *Postgrad Med J*. 1996;72(852):594–598. doi: 10.1136/pgmj.72.852.594.
18. Ford A.C., Forman D., Moayyedi P., Morice A.H. Cough in the Community: A Cross Sectional Survey and the Relationship to Gastrointestinal Symptoms. *Thorax*. 2006;61(11):975–979. doi: 10.1136/thx.2006.060087.
19. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Camargo C.A. Jr. Body-Mass Index and Symptoms of Gastroesophageal Reflux in Women. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2340–2348. doi: 10.1056/NEJMoa054391.
20. Tatar M., Plevkova J., Brozmanova M., Pecova R., Kollarik M. Mechanisms of the Cough Associated with Rhinosinusitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):121–126. doi: 10.1016/j.pupt.2008.11.014.
21. Gawchik S., Goldstein S., Prenner B., John A. Relief of Cough and Nasal Symptoms Associated with Allergic Rhinitis by Mometasone Furoate Nasal Spray. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(4):416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61826-1.
22. Birring S.S., Passant C., Patel R.B., Prudon B., Murty G.E., Pavord I.D. Chronic Tonsillar Enlargement and Cough: Preliminary Evidence of a Novel and Treatable Cause of Chronic Cough. *Eur Respir J*. 2004;23(2):199–201. doi: 10.1183/09031936.03.00066403.
23. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Determinants of Cough in Young Adults Participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 2001;18:647–654. doi: 10.1183/09031936.01.00098701.
24. Turato G., Di Stefano A., Maestrelli P., Mapp C.E., Ruggieri M.P., Roggeri A. et al. Effect of Smoking Cessation on Airway Inflammation in Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1262–1267. doi: 10.1164/ajrccm.152.4.7551380.
25. Kadakia S., Kikendall J., Maydonovitch C., Johnson L. Effect of Cigarette Smoking on Gastroesophageal Reflux Measured by 24-h Ambulatory Esophageal pH Monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(10):1785–1790.
26. Overlack A. ACE Inhibitor-Induced Cough and Bronchospasm. *Drug Saf*. 1996;15(1):72–78. doi: 10.2165/00002018-199615010-00006.
27. Grilo A., Sáez-Rosas M.P., Santos-Morano J., Sánchez E., Moreno-Rey C., Real L.M. et al. Identification of Genetic Factors Associated with Susceptibility to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-Induced Cough. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(1):10–17. doi: 10.1097/FPC.0b013e328341041c.
28. Yang S.M., He Q.Y., Miao Y.D. The Relationship between Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene and Cough Caused by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2003;26(4):203–205.
29. Ben-Noun L. Drug-Induced Respiratory Disorders: Incidence, Prevention and Management. *Drug Saf*. 2000;23(2):143–164. doi: 10.2165/00002018-200023020-00005.
30. D'Andrea N., Triolo L., Margagnoni G., Aratari A., Sanguinetti C. Methotrexate-Induced Pneumonitis in Crohn's Disease. Case Report and Review of the Literature. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(5):312–19. doi: 10.1186/2049-6958-5-5-312.
31. Virdee G., Bleasdale J., Ikramullah M., Graham-Clarke E. Sertraline-Induced Hypersensitivity Pneumonitis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(12):e230724. doi: 10.1136/bcr-2019-230724.
32. Roden A., Camus P. Iatrogenic Pulmonary Lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(4):260–271. doi: 10.1053/j.semdp.2018.03.002.
33. Matsuno O. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: Mechanisms and Best Diagnostic Approaches. *Respir Res*. 2012;13(1):39. doi: 10.1186/1465-9921-13-39.
34. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196–204. doi: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
35. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N. (eds.). *The SCAT Program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the Provision of Inpatient Medical Care: Russian Clinical Guidelines*. Moscow: Pero; 2018. 156 p. (In Russ.) doi: 10.17513/np.318.
36. Berdnikova N.G., Klimova O.Y., Tsyganko D.V., Ekaterinchev V.A. Some Aspects of Therapy of Bacterial Infections of Upper Respiratory Tract: What Remains Beyond Clinical Guidelines? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(11):64–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-64-70.
37. Rémi C., Rémi J., Bausewein C. Pharmacological Management of Bronchorrhea in Malignant Disease: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(5):916–925. doi: 10.1016/j.jpainsym-man.2015.12.335.
38. Sung C.-Y., Lee T.-H., Chu N.-S. Bronchorrhea Following Stroke. *Eur Neurol*. 2012;67:57–62. doi: 10.1159/000334099.
39. Cordovilla R., Bollo de Miguel E., Nuñez Ares A., Cosano Povedano F.J., Herráez Ortega I., Jiménez Merchán R. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(7):368–377. doi: 10.1016/j.arbres.2015.12.002.
40. Davoodi M., Kordi M., Gharibvand M., Shoushtari M., Borsi H., Bahadoram H. Hemoptysis: Comparison of Diagnostic Accuracy of Multi Detector CT Scan and Bronchoscopy. *Glob J Health Sci*. 2015;7(3):373–377. doi: 10.5539/gjhs.v7n3p373.
41. Earwood J., Thompson T. Hemoptysis: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):243–249. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2015/0215/p243.html>.
42. Ittrich H., Bockhorn M., Klose H., Simon M. The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(21):371–381. doi: 10.3238/arztebl.2017.0371.
43. Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D., Shatalina S.I. Diagnosis and Treatment of Cough in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):140–143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-140-143.
44. Tae H., Jeong B.R., Chae J.H. Sleep Problems as a Risk Factor for Suicide: Are Certain Specific Sleep Domains Associated with Increased Suicide Risk? *J Affect Disord*. 2019;252:182–189. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.053.
45. Lejeune J., Weibel M.A. Comparison of 2 Antitussive Agents in Pediatrics (Butamirate Citrate in Drinkable Solution and Zipeprol Syrup). *Rev Med Suisse Romande*. 1990;110(2):181–185.
46. Charpin J., Weibel M.A. Comparative Evaluation of the Antitussive Activity of Butamirate Citrate Linctus versus Clobutinol Syrup. *Respiration*. 1990;57(4):275–279. doi: 10.1159/000195855.
47. Mikó P. The Use and Safety of Butamirate Containing Drops, Syrup and Depot Tablets in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146(13):609–612.
48. Plusa T. Butamirate Citrate in Cough Controlling. *Pol Merkuri Lekarski*. 2013;35(210):367–369.
49. Chang C., Cheng A., Chang A. Over-the-Counter (OTC) Medications to Reduce Cough as an Adjunct to Antibiotics for Acute Pneumonia

- in Children and Adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD006088. PMID: 22336815. doi: 10.1002/14651858.CD006088.pub3.
50. Molassiotis A., Bailey C., Caress A., Brunton L., Smith J. Interventions for Cough in Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD007881. doi: 10.1002/14651858.CD007881.pub2.
51. Molassiotis A., Smith J.A., Mazzone P., Blackhall F., Irwin R.S. Symptomatic Treatment of Cough among Adult Patients With Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2017;151(4):861–874. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.028.
52. Dicipinigitis P, Lim L, Farmakidis C. Cough Syncope. *Respir Med.* 2014;108(2):244–251. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.020.
53. Waldmann V, Combes N, Narayanan K., Sharifzadehgan A., Bouzeman A., Beganton F. Cough Syncope. *Am J Med.* 2017;130(7):e295–e296. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.050.

Информация об авторах:

Цыганко Дмитрий Викторович, врач-пульмонолог, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6; riverdrinkins@mail.ru

Бердникова Надежда Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач – клинический фармаколог, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6; berdnad@mail.ru

Екатеринчев Вячеслав Александрович, к.м.н., врач-оториноларинголог, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; 1225.83@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry V. Tsyganko, Pulmonologist, Davydovsky City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia; riverdrinkins@mail.ru

Nadezhda G. Berdnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Clinical Pharmacologist, Davydovsky City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia; berdnad@mail.ru

Vyacheslav A. Ekaterinchev, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; 1225.83@mail.ru

Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению

Г.Г. Кривобородов^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-6433-4219, dr.krivoborodov@yandex.ru

Е.И. Тур³, amadeymozart@yandex.ru

Д.А. Ширин², ORCID: 0000-0002-9037-5580, dok_shirin@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

³ Клиника «Санта-Мария-алле-Скотте» университета Сиены; 53100, Италия, Сиена, ул. Виале Браччи, д. 16

Резюме

Согласно данным мировых исследований, распространенность гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) на сегодняшний день колеблется в среднем у 11–16% населения Земли и встречается одинаково как у мужчин, так и у женщин. При этом ГМП является диагнозом исключения.

В статье рассмотрены две большие группы причин патологии: неврологические и неневрологические. К первым относятся различные заболевания и состояния, которые приводят к комплексному нарушению механизма мочеиспускания, а именно к непроизвольным сокращениям детрузора и повышению внутрипузырного давления. Наиболее распространенными из них являются спинальная травма, инсульт головного и спинного мозга, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др. Вторая группа причин – это неустановленные факторы, в результате которых возникает urgentное учащенное мочеиспускание, и тогда речь идет об идиопатической детрузорной гиперактивности (ИДГ). В данном случае пациент может иметь указанные симптомы на фоне полного здоровья без какого-либо неврологического анамнеза.

Согласно существующим современным рекомендациям, лечение ГМП включает в себя трехступенчатый алгоритм и предполагает изменение образа жизни, медикаментозную терапию и, наконец, малоинвазивные способы лечения.

Исторически основными препаратами для лечения симптомов ГМП являются М-холиноблокаторы. Однако в связи с выраженными побочными эффектами, которые часто встречаются у пожилых людей, прием лекарственных веществ данной группы зачастую невозможен. В отличие от М-холиноблокаторов, препарат Мирабегрон – единственный на сегодняшний день агонист β3-адренорецепторов, который продемонстрировал высокий профиль эффективности и безопасности в результате проведенных широкомасштабных плацебо-контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, нейрогенная детрузорная гиперактивность, идиопатическая детрузорная гиперактивность, детрузор, М-холиноблокаторы, агонисты β3-адренорецепторов, мирабегрон

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ширин Д.А. Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2021;(4):121–126. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperactive bladder: concept of disease and paradigms in the treatment

Grigory G. Krivoborodov^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-6433-4219, dr.krivoborodov@yandex.ru

Elena I. Tur³, amadeymozart@yandex.ru

Denis A. Shirin², ORCID: 0000-0002-9037-5580, dok_shirin@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

³ Siena University Clinic Santa Maria alle Scotte; 16, Viale Bracci, Siena, 53100, Italy

Abstract

World studies have shown that the mean prevalence of overactive bladder (OAB) ranges today from 11 to 16% of the global population and is common in both men and women. In addition, OAB is a diagnosis by exclusion.

The article discusses two large groups of the causes of pathology: neurological and non-neurological. The former includes various diseases and conditions that lead to a complex abnormality in the urinary mechanism, namely, involuntary detrusor contractions and increased intravesical pressure. Spinal trauma, brain strokes and spinal strokes, multiple sclerosis, Parkinson's disease, etc. are the most common of them. Unidentified factors constitute the second group of causes resulting in urgent frequent urination, and what is meant here is idiopathic detrusor hyperactivity (IDH). In this case, a patient may have these symptoms amidst full health without any neurological history.

According to the available current guidelines, the treatment of OAB includes a three-step algorithm and suggests lifestyle changes, drug therapy and, finally, minimally invasive methods of treatment.

Historically, M-anticholinergics are the main drugs for the treatment of OAD symptoms. However, administration of drugs from this group may often be impossible due to prominent side effects, which are more commonly reported among elderly patients. Unlike M-anticholinergics, Mirabegron is the only β_3 -adrenergic receptor agonist today that has shown a high efficacy and safety profile based on the results of large-scale placebo-controlled clinical trials.

Keywords: overactive bladder, neurogenic detrusor overactivity, idiopathic detrusor overactivity, detrusor, M-anticholinergics, β_3 -adrenergic receptor agonists, mirabegron

For citation: Krivoborodov G.G., Tur E.I., Shirin D.A. Hyperactive bladder the concept of disease and paradigms in the treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это патологическое состояние, выражающееся в ургентном мочеиспускании, учащенном в дневное и ночное время (более 8 раз в сутки), которое может сочетаться с ургентным недержанием мочи [1]. ГМП является широко распространенным заболеванием. Так, согласно данным мировых исследований, его распространенность на сегодняшний день колеблется в среднем у 11–16% населения Земли и встречается одинаково как у мужчин, так и женщин [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В основе ГМП лежат две большие группы причин: неврологические и неневрологические. К первым относятся различные заболевания и состояния, которые приводят к комплексному нарушению механизма мочеиспускания, а именно к непроизвольным сокращениям детрузора и повышению внутрипузырного давления. Наиболее распространенными из них являются спинальная травма, инсульт головного и спинного мозга, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др. В данном случае принято говорить о т. н. нейрогенной детрузорной гиперактивности (НДГ) [3–5]. К неневрологическим причинам относятся неуставленные факторы, в результате которых возникает ургентное учащенное мочеиспускание, и тогда речь идет об идиопатической детрузорной гиперактивности (ИДГ). В данном случае пациент может иметь указанные симптомы на фоне полного здоровья без какого-либо неврологического анамнеза. В настоящее время выделяют различные причины развития ИДГ, к наиболее распространенным из них относятся возрастные изменения детрузора, инфравезикальная обструкция, структурные изменения мышечного слоя мочевого пузыря, повышенная чувствительность слизистой мочевого пузыря и др. [6–8].

ДИАГНОСТИКА ГМП

Необходимо отметить, что ГМП является прежде всего диагнозом исключения. Иными словами, вначале необходимо дифференцировать от ГМП другие, менее комплексные, причины учащенного и ургентного мочеиспускания.

К ним относятся острый и интерстициальный цистит, стрессовое недержание мочи, камень мочевого пузыря и мочеточника, острый и хронический простатит, рак и туберкулез мочевого пузыря и др. [9, 10]. Для правильного выполнения дифференциальной диагностики необходимо провести ряд фундаментальных обследований, начиная с жалоб и анамнеза и заканчивая комплексным уродинамическим исследованием.

Сбор жалоб имеет принципиальное значение в диагностике ургентного мочеиспускания¹, и в данном случае при возникновении подозрения на наличие ГМП незаменимым инструментом является дневник мочеиспускания [11, 12]. В последнем пациент фиксирует все мочеиспускания, сопровождаемые или не сопровождаемые ургентным позывом, а также все эпизоды ургентного недержания мочи на протяжении 72 ч. Анализ дневника поможет врачу объективизировать жалобы пациента, а именно понять, соответствуют ли они общеустановленным критериям ГМП: наличию не менее 2 ургентных позывов к мочеиспусканию в сутки (с эпизодами ургентного недержания мочи или без них), 8 и более мочеиспусканий в сутки.

Сбор анамнеза поможет понять, является ли заболевание острым или хроническим и при каких условиях оно возникло. Хорошо известно, что для цистита характерно учащенное ургентное мочеиспускание, однако оно имеет острое начало в сочетании с болезненным опорожнением мочевого пузыря, а такие проявления не являются признаками ГМП. В анамнезе пациента с ГМП врач, как правило, сталкивается с жалобами на хроническую симптоматику, которая не облегчается приемом антибиотиков и противовоспалительных препаратов. При сборе анамнеза необходимо выяснить наличие перенесенных травм головы и позвоночника, неврологических заболеваний, а также расстройств мочеиспускания в предыдущие годы жизни. Все перечисленные факторы могут свидетельствовать о наличии у пациента ГМП.

Обследование пациенток с недержанием мочи в гинекологическом кресле имеет неоценимое диагностическое значение для дифференциальной диагностики ГМП и стрессового недержания мочи. Так, в последнем случае при выполнении маневра Вальсальвы у пациентки с наполненным мочевым пузырем определяют утечку

¹ Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. Available at: <https://www.fda.gov/media/77832/download>.

мочи в той или иной степени, тогда как для ГМП это нехарактерно. Ведь этиология и механизм развития этих заболеваний абсолютно разные. Дело в том, что стрессовое недержание мочи обусловлено изменением положения пузырно-уретрального сегмента, что приводит к нарушению механики удержания мочи. У пациентов же с ГМП этого не происходит: в основе этого заболевания лежат непроизвольные сокращения детрузора или повышенная чувствительность слизистой мочевого пузыря, тогда как анатомическое положение уретры и мочевого пузыря не скомпрометировано. Клинически это проявляется в недержании мочи лишь при очень сильном позыве к мочеиспусканию, возникающем без каких-либо предвестников или нагрузок. При стрессовом недержании больные жалуются на утечку мочи при сильном напряжении без позыва – при кашле, смехе, подъеме тяжести, физической нагрузке и т. д.

Следующим шагом в диагностике ГМП являются лабораторные методы исследования. В данном разделе необходимо акцентировать внимание на общем анализе мочи. Так, с его помощью можно исключить ряд воспалительных заболеваний, имеющих схожую симптоматику с ГМП: острый цистит, острый и хронический простатит, камень мочевого пузыря, рак мочевого пузыря. Для них может быть характерно наличие лейкоцитов, бактерий [10, 13, 14], а также эритроцитурии и гематурии в моче. Однако это не свойственно больным ГМП, у которых общий анализ мочи остается интактным.

В том случае когда простые методы обследования не оставляют врачу иной альтернативы, кроме ГМП, пациенту может быть назначено выполнение комплексного уродинамического исследования. Оно является функциональным исследованием и состоит в установлении двух датчиков-катетеров – одного в мочевой пузырь, второго в прямую кишку или во влагалище (у женщин). Во время первой части исследования происходит наполнение мочевого пузыря физиологическим раствором, что позволяет оценить его чувствительность, цистометрическую емкость, внутрипузырное и детрузорное давление во время ургентного позыва к мочеиспусканию, а также во время ургентного недержания мочи (если таковое имеется) и другие параметры. Иными словами, первая часть позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ГМП. Вторая часть исследования – оценка параметров опорожнения мочевого пузыря – позволяет выявить наличие инфравезикальной обструкции, давление детрузора во время опорожнения мочевого пузыря, расслабление/сокращение поперечно-полосатого сфинктера уретры и другие параметры, необходимые для комплексной оценки функции нижних мочевыводящих путей. Необходимо отметить, что комплексное уродинамическое исследование не является необходимым условием для постановки диагноза ГМП. При наличии соответствующих клинических критериев заболевания (перечисленных выше), а также при исключении других патологий со сходной симптоматикой у таких пациентов можно диагностировать ГМП [15, 16].

ЛЕЧЕНИЕ ГМП

Лечение ГМП включает в себя трехступенчатый алгоритм, состоящий из следующих мероприятий: изменения образа жизни, медикаментозной терапии и, наконец, малоинвазивных способов лечения. Концепция изменения образа жизни состоит из поведенческой терапии и биологической обратной связи [17–20]. В случае неэффективности такого лечения прибегают к медикаментозной терапии – антихолинергическим препаратам или агонистам β_3 -адренорецепторов [21]. К терапии третьей линии относятся инъекции ботулинического токсина А в стенку мочевого пузыря, тиббиальная и сакральная нейромодуляции [21].

Исторически сложилось, что основными препаратами для лечения симптомов ГМП являются М-холиноблокаторы. Однако в связи с выраженными побочными эффектами, которые особенно актуальны у пожилых, прием данной группы лекарственных веществ зачастую не представляется возможным [22]. В отличие от М-холиноблокаторов, препарат Мирабегрон – единственный на сегодняшний день агонист β_3 -адренорецепторов, который продемонстрировал высокий профиль эффективности и безопасности в результате проведенных широкомасштабных плацебо-контролируемых клинических исследований. Мирабегрон был одобрен FDA (Food and Drug Administration) в 2012 г. для лечения симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания у пациентов с ГМП [23]. Установлено, что агонисты β_3 -адренорецепторов обладают лучшей переносимостью и более высокой приверженностью среди пациентов, чем препараты группы М-холиноблокаторов [24].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИРАБЕГРОНА

Хорошо известно, что иннервация гладкомышечных волокон детрузора подчинена влиянию как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. Так, парасимпатическая стимуляция (за счет активации М2- и М3-холинорецепторов) приводит к возникновению сокращений мочевого пузыря, что характерно для фазы его опорожнения [25]. Во время фазы накопления, напротив, превалирует симпатическая иннервация посредством активации β_3 -адренорецепторов, что обеспечивает расслабление гладкомышечных волокон детрузора [26–29]. Агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон способствует улучшению накопительной способности мочевого пузыря за счет активации аденилатциклазы с последующим формированием цАМФ и накоплением его в гладкомышечных клетках детрузора [30].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МИРАБЕГРОНА

Очевидно, что приведенные выше эффекты мирабегрона способствуют увеличению накопительной способности мочевого пузыря, т. е. увеличению его цистометрической емкости и комплаенса. Клинически это выражает-

ся в уменьшении количества и выраженности urgentных позывов, количества мочеиспусканий в сутки и эпизодов urgentного недержания мочи. На сегодняшний день имеется ряд масштабных клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность этого лекарственного средства. В данной статье мы остановимся лишь на наиболее значимых из них.

Одной из ранних работ, посвященных препарату Мирабегрон, является двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, опубликованное в 2014 г. O. Yamaguchi et al. [31]. В исследование были включены 1 139 пациентов с симптомами ГМП: 8 и более мочеиспусканий в сутки, 1 или более urgentный позыв к мочеиспусканию, а также 1 и более эпизод urgentного недержания мочи. Все больные были рандомизированы случайным образом так, что 381 человек принимал плацебо, 380 – мирабегрон в дозировке 50 мг/сут и 378 – толтеродин 4 мг/сут (данное лекарственное средство относится к группе М-холиноблокаторов и было использовано в исследовании в качестве препарата сравнения, с тем чтобы доказать или опровергнуть тот факт, что по эффективности агонист β_3 -адренорецепторов сопоставим с антихолинергическим препаратом). Длительность терапии составила 12 нед., по истечении которых ученые оценили результаты лечения. Оказалось, что мирабегрон по сравнению с плацебо был эффективен в отношении всех симптомов ГМП. Иными словами, среднее количество мочеиспусканий в сутки в результате приема мирабегрона снизилось на $1,67 \pm 2,12$, в результате приема толтеродина на $1,40 \pm 2,176$, тогда как в группе плацебо лишь на $0,86 \pm 2,354$ ($p < 0,001$). Количество urgentных позывов к мочеиспусканию снизилось на $1,85 \pm 2,555$ в группе мирабегрона, на $1,66 \pm 2,560$ в группе толтеродина и на $1,37 \pm 3,191$ в группе плацебо ($p < 0,025$), среднее количество эпизодов urgentного недержания мочи уменьшилось на $1,01 \pm 1,338$, на $0,95 \pm 1,583$ и на $0,60 \pm 1,745$ соответственно ($p = 0,008$). В то же время авторы отметили увеличение цистометрической емкости мочевого пузыря на $24,300 \pm 25,4767$ мл после приема мирабегрона, на $28,834 \pm 34,7201$ после приема толтеродина и на $9,175 \pm 9,0864$ мл после приема плацебо ($p < 0,001$). Авторы исследования отметили высокий профиль безопасности мирабегрона, что выражалось в равном с плацебо количестве нежелательных явлений – у 2% участников, тогда как в группе толтеродина отмечали более выраженные типичные побочные эффекты М-холиноблокаторов: сухость во рту, нарушение опорожнения кишечника и четкости зрения. Что касается осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой, то у пациентов из группы мирабегрона также не было отмечено каких-либо значимых изменений по сравнению с плацебо даже у тех, кто имел отягощенный анамнез в данной области. В заключение ученые сделали вывод о том, что мирабегрон обладает достоверной эффективностью в отношении симптомов ГМП, не уступая М-холиноблокаторам, однако имеет более высокий профиль безопасности применения и, как следствие, более высокую приверженность пациентов к его приему.

Другой важной работой является исследование, посвященное комбинированному приему мирабегрона и α_1 -адреноблокатора тамсулозина у мужчин с инфравезикальной обструкцией вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), с преобладающими симптомами urgentного и учащенного мочеиспускания. Данная категория больных является по истине деликатной, так как почти все терапевтические мероприятия врача ограничены и должны быть аккуратно сбалансированы. Это происходит ввиду того, что лечение α -адреноблокаторами или ингибиторами 5 α -редуктазы в качестве монотерапии зачастую не устраняет ирритативную симптоматику. Добавление же М-холиноблокатора нередко ведет к усугублению симптомов нарушения опорожнения мочевого пузыря и увеличению объема остаточной мочи. В данном случае спасительным предположением ученых явилось сочетанное использование α -адреноблокатора и мирабегрона, который, как уже было сказано выше, не имеет побочных эффектов холинолитиков и не нарушает сократительной активности детрузора. В исследование, опубликованное в 2012 г. [32], было включено 76 мужчин с urgentным и учащенным мочеиспусканием вследствие инфравезикальной обструкции и ДГПЖ, которые ранее уже принимали тамсулозин без значимой клинической эффективности. Участники были поделены на две группы, одна из которых ($n = 38$) принимала тамсулозин в виде монотерапии в дозировке 0,2 мг/сут, а вторая ($n = 38$) получала комбинированное лечение тамсулозина 0,2 мг/сут + мирабегрона 50 мг/сут. Длительность терапии составила 8 нед., по прошествии которых ученые установили статистически достоверное улучшение симптомов ГМП. Согласно опроснику OABSS, у группы комбинированной терапии средний балл снизился на 2,21, тогда как у группы тамсулозина лишь на 0,8 ($p = 0,012$). Среднее количество urgentных позывов к мочеиспусканию, среднее число мочеиспусканий в сутки, среднее количество эпизодов urgentного недержания мочи достоверно улучшились в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии. Необходимо отметить, что средний балл шкалы IPSS снизился на 2,34 у пациентов из группы тамсулозина + мирабегрона, тогда как у группы тамсулозина лишь на 0,26 ($p < 0,099$). Согласно этой шкале, более выраженные и статистически значимые изменения наблюдались в отношении симптомов как накопления, так и опорожнения у больных, принимавших комбинированное лечение. Авторам работы удалось выявить нежелательные явления легкой и средней степени выраженности у 6 пациентов группы мирабегрона + тамсулозина. Все побочные эффекты регрессировали через короткое время после отмены лечения. Таким образом, комбинированная терапия тамсулозином и мирабегроном обладает явными преимуществами в отношении симптомов urgentного и учащенного мочеиспускания у мужчин, страдающих ДГПЖ, является безопасной и более эффективной по сравнению с монотерапией тамсулозином.

Продолжая разговор о проблеме ГМП, необходимо отметить, что существуют особенно выраженные формы

заболевания, которые слабо поддаются консервативному лечению или в значительной степени снижают качество жизни. К ним относят, как правило, «мокрый» ГМП, для которого характерно обязательное наличие ургентного недержания мочи. Зачастую такие формы плохо поддаются медикаментозной коррекции, и тогда прибегают к т. н. терапии третьей линии – введению ботулинического токсина А в стенку мочевого пузыря или тиббиальной и сакральной нейростимуляции. Однако данные виды лечения являются инвазивными, что может привести к инфекционным и другим осложнениям. Дополнительной возможностью для подобных пациентов может быть использование комбинированной терапии мирабегрона и М-холиноблокатора. В связи с этим нельзя не упомянуть о еще одном важном исследовании – SYNERGY II, данные которого были опубликованы в 2018 г. [33]. Дизайн исследования представляет собой следующий алгоритм: пациенты, страдающие ургентным с обязательным наличием ургентного недержания мочи и учащенным мочеиспусканием на протяжении 3 и более мес., включались в первый двухнедельный этап, который представлял собой одиночное слепое исследование. На протяжении этого периода все больные принимали плацебо, затем те, у кого оно оказалось неэффективным, были рандомизированы и вовлечены во второй, основной этап исследования, который являлся двойным слепым. На данном этапе больные случайным образом были разделены на три группы с приемом: 1) мирабегрона 50 мг/сут, 2) комбинированной терапии мирабегрона 50 мг + солифенацина 5 мг/сут, 3) солифенацина 5 мг/сут. То есть, по сути, исследователи сравнивали эффективность и безопасность комбинированной терапии М-холиноблокатором и мирабегроном с монотерапией каждым из этих препаратов. Продолжительность данного этапа исследования составила 12 мес. Третий этап представлял собой двухнедельный период наблюдения после отмены всех препаратов. В общей сложности во второй этап исследования вошли 1 829 участников, тогда как полный анализ был выполнен у 1 794 больных. После рандомизации в группу мирабегрона были включены 392 участника, в группу солифенацина – 313, а в группу комбинированного лечения – 858. По окончании исследования установили, что комбинированное лечение оказалось более эффективным по сравнению с монотерапией. Так, среднее количество эпизодов

ургентного недержания мочи в группе мирабегрона снизилось на 1,6, в группе мирабегрона + солифенацина на 2,0, в группе солифенацина на 1,9 ($p < 0,001$). Среднее количество мочеиспусканий уменьшилось на 2,1, 2,6 и 2,2 соответственно ($p < 0,001$). Ученые отметили улучшение качества жизни у всех трех групп больных, но в большей степени у тех, кто принимал комбинированное лечение. Так, показатель опросника OAB-q HRQoL Total Score у группы мирабегрона улучшился в среднем на 16,6 баллов, в группе мирабегрона + солифенацина – на 21,3, а в группе солифенацина – на 18,5 ($p < 0,001$). При оценке безопасности было установлено, что около 47% всех участников имели хотя бы 1 и более нежелательное явление, при том что в группе мирабегрона + солифенацина количество таких явлений было несколько выше (49%), чем в двух других группах – 41 % (мирабегрона) и 44 % (солифенацина). Серьезные побочные эффекты были выявлены только у 67 участников, что соответствовало 3,7%, и лишь один из них был расценен как возможно связанный с приемом мирабегрона – фибрилляция предсердий. Авторы статьи, таким образом, сделали вывод о том, что длительная комбинированная терапия мирабегроном и М-холиноблокатором солифенацина является хорошо переносимой, безопасной и эффективной в отношении симптомов «мокрого» ГМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГМП значимо снижает качество жизни пациентов как мужского, так и женского пола. К сожалению, в наше время, несмотря на развитие мировой науки, набор методов лечения ГМП по-прежнему ограничен. Поэтому вопрос поиска новых лекарственных средств очень актуален. На сегодняшний день мирабегрон – это безопасное и эффективное вещество для лечения симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания, которое могут принимать пациенты с различной степенью выраженности такой симптоматики как в качестве монотерапии, так и в комбинации с уже существующими лекарственными средствами (холинолитиками), безопасно усиливая их эффективность.



Поступила / Received 03.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021

Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы / References

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. et al. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167–178. doi: 10.1002/nau.10052.
- Eapen R.S., Radomski S.B. Review of the Epidemiology of Overactive Bladder. *Res Rep Urol.* 2016;8:71–76. doi: 10.2147/RRU.S102441.
- Liu H.T., Chancellor M.B., Kuo H.C. Urinary Nerve Growth Factor Levels Are Elevated in Patients with Detrusor Overactivity and Decreased in Responders to Detrusor Botulinum Toxin-A Injection. *Eur Urol.* 2009;56(4):700–706. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.037.
- Lowe E.M., Anand P., Terenghi G., Williams-Chestnut R.E., Sinicropi D.V., Osborne J.L. Increased Nerve Growth Factor Levels in the Urinary Bladder of Women with Idiopathic Sensory Urgency and Interstitial Cystitis. *Br J Urol.* 1997;79(4):572–577. doi: 10.1046/j.1464-410x.1997.00097.x.
- Okragly A.J., Niles A.L., Saban R., Schmidt D., Hoffman R.L., Warner T.F. et al. Elevated Tryptase, Nerve Growth factor, Neurotrophin-3 and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Levels in the Urine of Interstitial Cystitis and Bladder Cancer Patients. *J Urol.* 1999;161(2):438–441. doi: 10.1016/S0022-5347(01)61915-3.
- Michel M.C., Chapple C.R. Basic Mechanisms of Urgency: Preclinical and Clinical Evidence. *Eur Urol.* 2009;56(2):298–307. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.028.
- Cucchi A., Quaglini S., Rovereto B. Relationships between Micturition Urgency and Involuntary Voiding Dynamics in Men with Urinary Incontinence from Idiopathic Detrusor Overactivity. *J Urol.* 2007;178(2):563–567. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.122.
- Cucchi A., Quaglini S., Siracusano S., Rovereto B. Urgency Degree and Bladder Contraction Velocity: Sequential Changes in Women with Idiopathic Detrusor Overactivity. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(2):123–127. doi: 10.1002/nau.20217.

9. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. *Гиперактивный мочевой пузырь*. М.: Вече; 2003. 160 p.
Mazo E.B., Krivoborodov G.G. *Overactive Bladder*. Moscow: Veche; 2003. 160 p. (In Russ.)
10. Moore E.E., Jackson S.L., Boyko E.J., Scholes D., Fihn S.D. Urinary Incontinence and Urinary Tract Infection: Temporal Relationships in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):317–323. doi: 10.1097/AOG.0b013e318160d64a.
11. Homma Y., Kakizaki H., Yamaguchi O., Yamanishi T., Nishizawa O., Yokoyama O. et al. Assessment of Overactive Bladder Symptoms: Comparison of 3-Day Bladder Diary and the Overactive Bladder Symptoms Score. *Urology.* 2011;77(1):60–64. doi: 10.1016/j.urol.2010.06.044.
12. Van Brummen H.J., Heintz A.P., van der Vaart C.H. The Association between Overactive Bladder Symptoms and Objective Parameters from Bladder Diary and Filling Cystometry. *Neurourol Urodyn.* 2004;23(1):38–42. doi: 10.1002/nau.10162.
13. Buchsbaum G.M., Albushies D.T., Guzik D.S. Utility of Urine Reagent Strip in Screening Women with Incontinence for Urinary Tract Infection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004;15(6):391–393. doi: 10.1007/s00192-004-1192-2.
14. Arinzon Z., Shabat S., Peisakh A., Berner Y. Clinical Presentation of Urinary Tract Infection (UTI) Differs with Aging in Women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55(1):145–147. doi: 10.1016/j.archger.2011.07.012.
15. Nitti V.W., Rovner E.S., Bavendam T. Response to Fesoterodine in Patients with an Overactive Bladder and Urgency Urinary Incontinence Is Independent of the Urodynamic finding of Detrusor Overactivity. *BJU Int.* 2010;105(9):1268–1275. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09037.x.
16. Rovner E., Kennelly M., Schulte-Baukloh H., Zhou J., Haag-Molkenteller C., Dasgupta P. Urodynamic Results and Clinical Outcomes with Intradetrusor Injections of OnabotulinumtoxinA in a Randomized, Placebo-Controlled Dose-Finding Study in Idiopathic Overactive Bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(4):556–562. doi: 10.1002/nau.21021.
17. Jeffcoate T.N., Francis W.J. Urgency Incontinence in the Female. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;94(5):604–618. doi: 10.1016/0002-9378(66)90395-4.
18. Fantl J.A., Wyman J.F., McClish D.K., Harkins S.W., Elswick R.K., Taylor J.R., Hadley E.C. Efficacy of Bladder Training in Older Women with Urinary Incontinence. *JAMA.* 1991;265(5):609–613. doi: 10.1001/jama.1991.03460050063021.
19. O'Donnel P.D. Biofeedback Therapy. In: Raz S. (ed.). *Female Urology*. 2nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders; 1996, pp. 253–261.
20. Hay-Smith E.J., Bø K., Berghmans L.C., Hendriks H.J., de Bie R.A., van Waalwijk van Doorn E.S. WITHDRAWN: Pelvic Floor Muscle Training for Urinary Incontinence in Women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001407. doi: 10.1002/14651858.CD001407.pub2.
21. Burkhard F.C., Bosch J.L.H.R., Cruz F., Lemack G.E., Nambiar A.K., Thiruchelvam N., Tubaro A. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>.
22. Shamlitan T., Wyman J., Kane R.L. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Report No.: 11(12)-EHC074-EF. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92960/>.
23. Sacco E., Bientinesi R. Mirabegron: A Review of Recent Data and Its Prospects in the Management of Overactive Bladder. *Ther Adv Urol.* 2012;4(6):315–324. doi: 10.1177/1756287212457114.
24. Dawood O., El-Zawahry A. *Mirabegron*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538513/>.
25. Abrams P., Andersson K.E., Buccafusco J.J., Chapple C., de Groat W.C., Fryer A.D. et al. Muscarinic Receptors: Their Distribution and Function in Body Systems, and the Implications for Treating Overactive Bladder. *Br J Pharmacol.* 2006;148(5):565–578. doi: 10.1038/sj.bjp.0706780.
26. Andersson K.E. On the Site and Mechanism of Action of β_3 -Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J.* 2017;21(1):6–11. doi: 10.5213/inj.1734850.425.
27. Igawa Y., Michel M.C. Pharmacological Profile of β_3 -Adrenoceptor Agonists in Clinical Development for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2013;386(3):177–183. doi: 10.1007/s00210-012-0824-1.
28. Igawa Y., Aizawa N., Homma Y. Beta3-Adrenoceptor Agonists: Possible Role in the Treatment of Overactive Bladder. *Korean J Urol.* 2010;51(12):811–818. doi: 10.4111/kju.2010.51.12.811.
29. Andersson K.E., Martin N., Nitti V. Selective β_3 -Adrenoceptor Agonists for the Treatment of Overactive Bladder. *J Urol.* 2013;190(4):1173–1180. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.104.
30. Andersson K.E., Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84(3):935–986. doi: 10.1152/physrev.00038.2003.
31. Yamaguchi O., Marui E., Kakizaki H., Homma Y., Igawa Y., Takeda M. et al. Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron, 50 mg Once Daily, in Japanese Patients with Overactive Bladder. *BJU Int.* 2014;113(6):951–960. doi: 10.1111/bju.12649.
32. Ichihara K., Masumori N., Fukuta F., Tsukamoto T., Iwasawa A., Tanaka Y. A Randomized Controlled Study of the Efficacy of Tamsulosin Monotherapy and Its Combination with Mirabegron for Overactive Bladder Induced by Benign Prostatic Obstruction. *J Urol.* 2015;193(3):921–926. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.091.
33. Gratzke C., van Maanen R., Chapple C., Abrams P., Herschorn S., Robinson D. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol.* 2018;74(4):501–509. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.005.

Информация об авторах:

Кривобородов Григорий Георгиевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и андрологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением урологии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; dr.krivoborodov@yandex.ru

Тур Елена Ивановна, к.м.н., врач-уролог, врач-резидент, Клиника «Санта-Мария-алле-Скотте» университета Сиены; 53100, Италия, Сиена, ул. Виале Браччи, д. 16; amadeymozart@yandex.ru

Ширин Денис Александрович, врач-уролог отделения урологии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; dok_shirin@mail.ru

Information about the authors:

Grigory G. Krivoborodov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Andrology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Urology, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; dr.krivoborodov@yandex.ru

Elena I. Tur, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Resident Physician, Siena University Clinic Santa Maria alle Scotte; 16, Viale Bracci, Siena, 53100, Italy; amadeymozart@yandex.ru

Denis A. Shirin, Urologist, Department of Urology, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; dok_shirin@mail.ru

Роль вакцинопрофилактики в терапии рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в менопаузе

Е.И. Ермакова, ORCID: 0000-0002-6629-051X, ermakova.health@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Рецидивирующие инфекции мочевых путей (РИМП) являются одними из самых распространенных проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома и встречаются более чем в 20% случаев у женщин в пери- и постменопаузе.

Наиболее частым фактором риска возникновения РИМП у женщин в пери- и постменопаузе является дефицит половых стероидов. Мочевой и генитальный тракты имеют общее эмбриональное происхождение, что объясняется наличием α - и β -эстрогеновых рецепторов, рецепторов к прогестерону и андрогенам во всех структурах уrogenитального тракта: нижней трети мочеточников, мочевом пузыре, сосудистых сплетениях, уретелии, мышцах тазового дна, связочном аппарате малого таза.

Лечение пациенток с РИМП проводится в два этапа: лечение обострений и профилактика рецидивов. В период обострений назначаются краткосрочные курсы антибактериальной терапии с учетом чувствительности бактериального агента. При невозможности выполнения микробиологического исследования образцов мочи антибактериальные препараты подбираются эмпирически с учетом наиболее распространенных возбудителей ИМП. Ведущим методом предупреждения рецидивов ИМП является вакцинопрофилактика. Эффективность и безопасность применения бактериального экстракта *E. coli* доказаны в ходе многочисленных РКИ. Вакцина Уро-Ваксом достоверно сокращает частоту возникновения рецидивов циститов, снижает необходимость использования антибактериальных препаратов и в связи с этим улучшает качество жизни женщин с РИМП в менопаузе.

Вакцинопрофилактика в менопаузе может назначаться в качестве монотерапии или в комбинации с локальной терапией эстрогенами, которая также играет положительную роль в лечении инфекций мочевых путей.

Ключевые слова: уретриты, циститы, рецидивирующие инфекции мочевых путей, уровагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, вакцинопрофилактика

Для цитирования: Ермакова Е.И. Роль вакцинопрофилактики в терапии рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в менопаузе. *Медицинский совет*. 2021;(4):129–134. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-129-134.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of vaccine prophylaxis in the treatment of recurrent urinary tract infections in menopausal women

Elena I. Ermakova, ORCID: 0000-0002-6629-051X, ermakova.health@mail.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Recurrent urinary tract infections (RUTI) are one of the most common manifestations of the genitourinary menopausal syndrome and occur in more than 20% of peri- and post-menopausal women.

The most common risk factor for RUTI in peri- and post-menopausal women is sex steroid deficiency. The urinary and genital tracts share a common embryonic origin due to the presence of α - and β -estrogen receptors, progesterone and androgen receptors in all structures of the urogenital tract: lower third of the ureters, urinary bladder, vascular plexus, urothelium, pelvic floor muscles, pelvic ligamentous apparatus.

Patients with RUTI are treated in two stages: treatment of exacerbations and prevention of relapses. During exacerbations, short courses of antibiotic therapy are administered according to the sensitivity of the bacterial agent. If microbiological testing of urine samples is not possible, antibiotics are selected empirically, taking into account the most common pathogens of a UTI. Vaccine prophylaxis is the leading method of preventing a UTI recurrence. The efficacy and safety of *E. coli* bacterial extracts have been proven in numerous RCTs. The Uro-Vaxom vaccine reliably reduces the incidence of cystitis recurrence, reduces the need for antibacterial drugs, and therefore improves the quality of life of menopausal women with RUTIs.

Vaccine prophylaxis in menopause can be administered as monotherapy or in combination with topical estrogen therapy, which also plays a positive role in the treatment of urinary tract infections.

Keywords: urethritis, cystitis, recurrent urinary tract infections, urovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, vaccination

For citation: Ermakova E.I. The role of vaccine prophylaxis in the treatment of recurrent urinary tract infections in menopausal women. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):129–134. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-129-134.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. ГУМС – второй по частоте маркер наступления климактерия, который называют тихой, или седой, эпидемией, поскольку она затрагивает до 50–60% женщин в постменопаузе [1]. Урогенитальные симптомы, обусловленные дефицитом эстрогенов, характеризуются физиологическими и анатомическими изменениями и включают [2]:

- сухость, жжение во влагалище, диспареунию, рецидивирующие кольпиты;
- сексуальные нарушения: снижение lubricации, дискомфорт, боль при половой жизни;
- нарушения мочеиспускания: рецидивирующие инфекции мочевых путей, urgency, недержание мочи.

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

Одними из наиболее частых проявлений ГУМС у женщин в пери- и постменопаузе являются рецидивирующие инфекции мочевых путей (РИМП). общепринятое клиническое определение РИМП включает ≥ 3 рецидивов заболевания в течение 12 мес. (10–12) или ≥ 2 рецидивов в течение 6 мес. [3]. Международное общество урогинекологов в 2010 г. внесло коррективы в данное определение: РИМП – это ≥ 3 случаев ИМП с клинической и лабораторной идентификацией в предыдущие 12 мес. с подтверждением излеченности до установления диагноза последующей ИМП [3]. Подтверждение излеченности заболевания очень важно, так как предыдущая терапия ИМП может быть неэффективна: пациенты отмечают клиническое улучшение без нормализации лабораторных показателей. Данная концепция является основополагающей в диагностике и ведении больных с РИМП.

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП), по данным разных авторов, встречаются в 10–15% случаев у женщин репродуктивного возраста и более чем в 20% случаев у женщин в менопаузе [4]. Частые обострения циститов и уретритов (один и более раз в месяц) негативно влияют на психоэмоциональное состояние пациенток, снижают трудоспособность, сексуальную активность и качество жизни в целом.

Основным возбудителем внебольничных ИМП является уропатогенная *Escherichia coli*, которая высевается

в 65–70% случаев. Значительно реже обнаруживаются другие условно-патогенные бактерии: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus mirabilis* и т. д. [5–7]. Как правило, переход заболевания в хроническую рецидивирующую форму происходит при наличии определенных факторов риска.

Факторы риска РИМП [7, 8]:

- дистопия уретры – это врожденное низкое расположение наружного отверстия уретры (сразу над влагалищем или на передней стенке влагалища), что приводит к обострению уретрита или цистита после полового акта;
- хронический обструктивный синдром, наличие остаточной мочи;
- цисто-, ректоцеле;
- сахарный диабет;
- урогинекологические операции;
- недержание мочи и кала;
- длительная иммуносупрессия;
- эстрогенный дефицит и развитие атрофических процессов в урогенитальном тракте.

Наиболее частым фактором риска возникновения РИМП у женщин в пери- и постменопаузе является дефицит половых стероидов. Мочевой и генитальный тракты имеют общее эмбриональное происхождение, что объясняет наличие α - и β -эстрогеновых рецепторов, рецепторов к прогестерону и андрогенам во всех структурах урогенитального тракта: нижней трети мочеточников, мочевом пузыре, сосудистых сплетениях, уретелии, мышцах тазового дна, связочном аппарате малого таза. Дефицит эстрогенов приводит к блокаде митотической активности клеток уротелия, прекращению пролиферативных процессов, ишемии органов малого таза и в конечном итоге к развитию атрофических процессов в уретре и мочевом пузыре и нарушению состава уробиома, изучению которого в настоящее время уделяется большое внимание [1, 2, 9].

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика РИМП основывается на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных [10, 11].

Клинические признаки:

- дизурия;
- частые и urgentные позывы к мочеиспусканию;
- боли и дискомфорт в области уретры и надлобковой области;

- чувство неполного опорожнения мочевого пузыря;
- гематурия;
- неприятный запах мочи;
- изменения в психоэмоциональном статусе.

При гинекологическом осмотре необходимо обращать внимание на наличие или отсутствие факторов риска: цисто- и ректоцеле, признаков урогенитальной атрофии, дистопии уретры, наличия свищей и т. д. При подозрении на хронический обструктивный синдром обязательна оценка остаточной мочи.

Лабораторная диагностика:

- наличие пиурии: общий анализ мочи и по Нечипоренко – данные исследования также используются как контроль излеченности;
- пациентам с рецидивирующими инфекциями мочевых путей показано микробиологическое исследование образцов мочи для определения уропатогена и его чувствительности к антибактериальным препаратам [11, 12].

Инструментальная диагностика:

- Женщинам с рецидивирующим циститом после 40 лет рекомендовано выполнять ультразвуковое исследование мочевого пузыря для исключения злокачественных новообразований, камня предпузырного или интрамурального отдела мочеоточника, который может вызывать дизурию, наличия остаточной мочи, что может иметь место при пролапсе тазовых органов у женщин, нейрогенных расстройствах мочевого пузыря [11].
- МРТ или КТ выполняется по показаниям при подозрении на опухоли, онкозаболевания мочеполовой системы, аномалии развития, свищи, дивертикулы уретры и т. д.
- Цистоскопия проводится при наличии стойкой гематурии, подозрении на стриктуры уретры, опухоли и туберкулез мочевого пузыря и др., когда необходимо провести дифференциальную диагностику.

ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Лечение пациенток с РИМП проводится в два этапа [13, 14]:

- лечение обострений;
- профилактика рецидивов.

В период обострений назначаются краткосрочные курсы антибактериальной терапии, которая подбирается с учетом чувствительности бактериального агента. При невозможности выполнения микробиологическо-

го исследования образцов мочи антибактериальные препараты подбираются эмпирически с учетом наиболее распространенных возбудителей ИМП. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Цистит бактериальный у взрослых» от 2019 г. [11], к первой линии препаратов с доказанной эффективностью для лечения острого неосложненного цистита у женщин в менопаузе относятся фосфомицин, фуразидин и нитрофурантоин (табл.). Второй линией терапии являются цефалоспорины. После антибактериального курса проводят контроль излеченности по клиническим симптомам (дизурия и т. д.) и анализ мочи (наличие лейкоцитурии).

Основной целью лечения пациентов с РИМП является профилактика рецидивов. Для профилактики рецидивов ИМП рекомендованы антибактериальные препараты, которые применяются в низких дозах ежедневно или посткоитально в течение 6–12 мес. [14]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали высокую эффективность длительной антибактериальной терапии низкими дозами [15, 16]. Однако у длительной антибиотикопрофилактики есть существенные недостатки, ограничивающие широкое применение данного метода [17, 18]:

- побочные эффекты (гепатотоксичность, нефротоксичность и т. д.);
- развитие дисбактериоза кишечника, влагалища;
- появление резистентных штаммов микроорганизмов в связи с образованием биопленок.

Согласно зарубежным и российским рекомендациям, ведущим направлением профилактики РИМП с высокой степенью доказательности (уровень убедительности рекомендаций А) является вакцинопрофилактика [11, 19]. Цель данной терапии заключается не в уничтожении инфекционных агентов, а в защите организма человека путем стимуляции иммунного ответа против уропатогенов.

К наиболее эффективным и часто применяемым вакцинам для терапии ИМП относится препарат Уро-Ваксом (Vifor Pharma Ltd., OM Pharma, Myerlin, Швейцария). Данное лекарственное средство представляет собой бактериальный экстракт, состоящий из лиофилизированных бактериальных лизатов, полученных из 18 различных штаммов *Escherichia coli*, которые являются наиболее частыми возбудителями РИМП. Активизация иммунной реакции после приема Уро-Ваксома начинается в зоне

● **Таблица.** Рекомендуемые краткосрочные курсы антибактериального лечения неосложненного цистита у женщин в пременопаузе (стандартная группа) [11]

● **Table.** Recommended short-term antibiotic treatment of uncomplicated cystitis in premenopausal women (standard group) [11]

Субстанция	Дневная доза	Длительность, дни	Уровень эрадикации	Чувствительность	Коллатеральный эффект	Безопасность / НПР
Фосфомицин трометамол	3 000 мг 1 р/день	1	++	+++	+++	+++
Фуразидин	100 мг 3 р/день	5	++	+++	+++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 4 р/день	7	+++	+++	+++	++

пейеровых бляшек тонкой кишки и происходит в двух направлениях:

1) активизация гуморального иммунного ответа (активация Т- и В-лимфоцитов, синтез различных *E. coli* антиантител, синтез иммуноглобулина класса А);

2) активизация неспецифического иммунного ответа (макрофаги и NK-клеточный фагоцитоз).

При этом иммунные реакции не ограничиваются локальным действием в отношении уропатогенной *Escherichia coli*, обитающей в кишечнике. Эффекторными клетками (активированные Т- и В-лимфоциты) способны мигрировать в органы и ткани, где они наиболее востребованы. Процесс миграции иммунокомпетентных клеток происходит благодаря сложной системе самонаведения, которая контролируется экспрессией различных рецепторов на клеточных мембранах и эндотелии сосудов [20]. Далее действие Уро-Ваксома продолжается в области лимфоидной ткани мочеиспускательного тракта и уротелия и сопровождается активацией макрофагов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов (в частности CD4+ и CD8+ субпопуляций) и В-лимфоцитов, ответственных за продукцию защитных секреторных иммуноглобулинов (sIgA). Клинические исследования показали, что уровни сывороточных IgA и IgG ко всем 18 антигенам *E. coli* на фоне терапии Уро-Ваксомом значительно повышались по сравнению с контрольной группой [21, 22]. Кроме того, получены данные, что секретируемые IgA и IgG также проявляли перекрестную активность в отношении других штаммов и видов бактериальных патогенов, выделенных при ИМП. Это объясняется тем, что различные бактерии имеют общие антигенные структуры и могут распознаваться одними Toll-подобными рецепторами (TLR). Например, TLR4, который распознает уропатогенная *E. coli*, является важным компонентом липополисахаридного рецепторного комплекса, образующего систему обнаружения для всех грамотрицательных бактерий [20, 21].

Эффективность Уро-Ваксома в качестве профилактики рецидивов ИМП доказана в ходе многочисленных РКИ. В исследовании H.J. Schneider, проведенном в 1990 г., изучалась эффективность препарата Уро-Ваксом у 116 пациенток (средний возраст 35,6 года) с неосложненным циститом. Препарат принимали в течение 3 мес., затем прерывистым курсом на протяжении первых 10 дней каждого месяца в течение 6 мес. Средний показатель частоты РИМП снизился с 3,4 до 1,2 [23, 24].

В 1993 г. было проведено исследование при участии 160 пациентов, 82 из которых получали Уро-Ваксом ($45,3 \pm 2,0$ года; 84% – женщины) и 78 – плацебо ($45,0 \pm 1,8$ года; 83% – женщины). Общее число случаев рецидивирующей бактериурии статистически значимо снизилось в группе, принимавшей Уро-Ваксом: 31 против 59 во время лечения ($p < 0,001$); 27 против 55 в течение 3 мес. наблюдения после лечения ($p < 0,001$) и 58 против 114 в целом ($p < 0,001$). Среднее число случаев возникновения РИМП в течение всего исследования составило 0,7 в группе Уро-Ваксома и 1,5 – в группе плацебо. Снижение числа случаев ИМП сопровождалось достовер-

ным сокращением частоты применения антибиотиков в 2 раза через 6 мес. лечения [25].

В открытом наблюдательном исследовании 1996 г. по оценке эффективности иммунотерапии у женщин в постменопаузе при участии 58 женщин со средним возрастом 66,3 года с рецидивирующими неосложненными ИМП (пациентки получали лечение стандартным курсом Уро-Ваксома 3 мес., реиммунизация через 3 мес.) было выявлено, что препарат Уро-Ваксом снижает частоту рецидивов ИМП у женщин в постменопаузе на 65% по сравнению с 6-месячным периодом до исследования [26].

В 2010 г. K.S. Kim et al. провели проспективное многоцентровое исследование по изучению эффективности и безопасности вакцинопрофилактики препаратом Уро-Ваксом (3-месячный курс лечения по 1 капсуле в сутки) у 42 пациентов с РИМП в возрасте от 34 до 75 лет. Основным критерием эффективности являлось количество рецидивов цистита в течение 6 мес. после лечения в сравнении с таковым по длительности периодом до начала терапии. Результаты работы показали достоверно значимое снижение рецидивов ИМП после приема вакцины в сравнении с предшествующими терапии 6 месяцам (0,35 против 4,26, $p < 0,001$). Также авторы отметили отсутствие каких-либо серьезных побочных эффектов, связанных с приемом исследуемого препарата [27].

В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа, основной целью которого была оценка эффективности и безопасности Уро-Ваксома в лечении рецидивирующих ИМП. Проанализировано пять рандомизированных плацебо-контролируемых исследований длительностью от 6 до 12 мес., включавших более 1 000 пациентов. Анализ результатов исследований показал, что бактериальный экстракт *E. coli* в 2–3 раза снижал количество рецидивов ИМП через 6 мес. терапии по сравнению с группой контроля. При этом Уро-Ваксом не только оказывал влияние на симптомы заболевания, в частности снижал риск развития дизурии на 51,9%, но и улучшал лабораторные показатели, уменьшая риск развития лейкоцитурии на 46,6%, бактериурии – на 33,2%. Кроме того, метаанализ показал, что исследуемая вакцина обладает хорошим профилем безопасности, сопоставимым с плацебо [20].

В систематическом обзоре 2019 г. изучена эффективность трех вакцин: Уро-Ваксома (Uro-Vaxom), Уровака (Urovac) и ExPEC4V у 1 537 пациентов с РИМП. Анализ 10 РКИ показал, что Уро-Ваксом наиболее успешно снижал количество рецидивов в конечной точке исследования по сравнению с плацебо (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,78 и ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,88 соответственно). Уровак продемонстрировал достоверное уменьшение рецидивов циститов в сравнении с группой контроля, но уступал по эффективности Уро-Ваксому (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89; низкий QOE). На фоне терапии препаратом ExPEC4V не отмечалось достоверного снижения эпизодов ИМП [28].

Таким образом, РКИ показали, что бактериальный экстракт *E. coli* обеспечивает эффективную профилактику ИМП, достоверно сокращая частоту возникновения рецидивов циститов, снижает необходимость использования

антибактериальных препаратов и в связи с этим улучшает качество жизни женщин с РИМП разных возрастных групп, в т. ч. у пациенток с рецидивирующими циститами на фоне урогенитальной атрофии в постменопаузе. Вакцинопрофилактика в менопаузе может назначаться в качестве монотерапии или в комбинации с локальной терапией эстрогенами, которая также играет положительную роль в лечении инфекций мочевых путей [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РИМП является одной из наиболее распространенных патологий у женщин в менопаузе. Частые обострения уретритов и циститов (иногда несколько раз в месяц или после каждого полового акта) резко снижают качество жизни пациенток, в т. ч. их сексуальную активность.

Лечение обострений ИМП заключается в назначении антибактериальной терапии с учетом чувствительности микробного агента. Но основная цель ведения пациенток с данной патологией – это профилактика рецидивов. Одним из передовых методов в этом плане является вакцинопрофилактика, направленная на стимуляцию собственных иммунных реакций и поддержание нормального состава уробиома. Препарат Уро-Ваксом, согласно данным клинических исследований, эффективно снижает частоту рецидивов ИМП, хорошо переносится и рекомендован в качестве первой линии терапии и профилактики РИМП у пациенток разных возрастных групп, в т. ч. в пери- и постменопаузе.



Поступила / Received 04.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2021

Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы

- Балан В.Е., Ермакова Е.И., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Тихомирова К.В., Царькова А.В. Генитоуринарный менопаузальный синдром. В: Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Петрухин В.А. (ред.) *Сложные вопросы терапии менопаузальных нарушений*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. С. 143–145.
- Юренина С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016;(5):138–144. doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144.
- Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M., Swift S.E., Berghmans B., Lee J. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *NeuroUrol Urodyn*. 2010;29(1):4–20. doi: 10.1002/nau.20798.
- Foxman B. The Epidemiology of Urinary Tract Infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653–660. doi: 10.1038/nrurol.2010.190.
- Перепапова Т.С., Козлов П.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. *Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: федеральные клинические рекомендации*. М.; 2017. 72 с.
- Laupland K.B., Ross T., Pitout J.D., Church D.L., Gregson D.B. Community-Onset Urinary Tract Infections: A Population-Based Assessment. *Infection*. 2007;35(3):150–153. doi: 10.1007/s15010-007-6180-2.
- Hooton T.M. Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):259–268. doi: 10.1016/S0924-8579(00)00350-2.
- Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
- Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E., de Koning Gans H. A Systematic Review of Estrogens for Recurrent Urinary Tract Infections: Third Report of the Hormones and Urogenital Therapy (HUT) Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(1):15–20. doi: 10.1007/s001920170088.
- Mody L., Juthani-Mehta M. Urinary Tract Infections in Older Women: A Clinical Review. *JAMA*. 2014;311(8):844–854. doi: 10.1001/jama.2014.303.
- Перепапова Т.С., Синякова Л.А., Локшин К.Л. *Цистит бактериальный у взрослых: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. 32 с. Режим доступа: [https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20cistita%20\(ROU,%202019\).pdf](https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20cistita%20(ROU,%202019).pdf).
- Gupta K., Munir T., Rehman S., Hafiz A., Gilani M., Latif M. Comparison of Urine Dipstick Test with Conventional Urine Culture in Diagnosis of Urinary Tract Infection. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(2):108–110. Available at: <https://www.jcpsp.pk/archive/2015/Feb2015/07.pdf>.
- Seaberg P., Jadoon-Khamash E., Vegunta S.J. Managing Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(7):856–858. doi: 10.1089/jwh.2018.7105.
- Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wulft B., Colgan R., Miller L.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–e120. doi: 10.1093/cid/ciq257.
- Fisher H., Oluboyede Y., Chadwick T. Continuous Low-Dose Antibiotic Prophylaxis for Adults with Repeated Urinary Tract Infections (AnTIC): A Randomised, Openlabel Trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):957–968. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30279-2.
- Egrot C., Dinh A., Amarenco G. Antibiotic Prophylaxis in Urodynamics: Clinical Practice Guidelines Using a Formal Consensus Method. *Prog Urol*. 2018;28(17):943–952. doi: 10.1016/j.purol.2018.10.001.
- Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton T.M. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643–654. doi: 10.1086/427507.
- Kranz J., Schmidt S., Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):17–19. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.006.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B. et al. *Urological Infections*. The European Association of Urology (EAU); 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
- Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections: A Meta-Analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(2):111–119. doi: 10.1016/j.ijantimicrob.2008.08.011.
- Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):593–604. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.002.
- Gilbart J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections – The Place of Immuno-prophylaxis. *Eur Neurol Rev*. 2011;6(2):114–119. Available at: https://www.minapharm.com/_handler/DownloadHandler.aspx?n=44.pdf&f=Attach&fileName=EAU%202011%20magazine.pdf.
- Аполихина И.А., Тетерина Т.А. Иммунопрофилактика неосложненных инфекций мочевыводящих путей у женщин: возможности и перспективы. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(4):16–20.
- Schneider H.J. New Therapeutic Approach for Recurrent Urinary Tract Infections. Marked Reduction in Recurrence Rate in Women with Uncomplicated Cystitis – Few Side Effects, High Compliance. *Der Allgemeinarzt*. 1990;12:626–33.
- Schulman C.C., Corbusier A., Michiels H., Taenzer H.J. Oral Immunotherapy of Recurrent Urinary Tract Infections: A Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Study. *J Urol*. 1993;150(3):917–921. doi: 10.1016/S0022-5347(17)35648-3.
- Popa G., Lauber K.D., Rothe H., Rugendorff E. Rezidivierende Harnwegsinfektionen in der Postmenopause. Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit E-Coli-fraktionen. *Munch Med Wschr*. 1996;138:713–716.
- Kim K.S., Kim J.Y., Jeong I.G., Paick J.S., Son H., Lim D.J. et al. A Prospective Multi-Center Trial of Escherichia coli Extract for the Prophylactic Treatment of Patients with Chronically Recurrent Cystitis. *J Korean Med Sci*. 2010;25(3):435–439. doi: 10.3346/jkms.2010.25.3.435.
- Aziminia N., Hadjipavlou M., Philippou Y., Pandian S.S., Malde S., Hammadeh M.Y. Vaccines for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *BJU Int*. 2019;123(5):753–768. doi: 10.1111/bju.14606.
- Jung C., Brubaker L. The Etiology and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Climacteric*. 2019;22(3):242–249. doi: 10.1080/13697137.2018.1551871.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

References

- Balan V.E., Ermakova E.I., Orazov M.R., Toktar L.R., Tikhomirova K.V., Tsarkova A.V. Genitourinary Menopausal Syndrome. In: Balan V.E., Zaydieva Ya.Z., Petrukhin V.A. (eds). *Difficult Issues in the Treatment of Menopausal Disorders*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020, pp. 143–145. (In Russ.)
- Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Diagnosis and Therapy of Genitourinary Syndrome of Menopause in Peri- and Postmenopausal Patients (Brief Clinical Recommendations). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(5):138–144. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144.
- Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M., Swift S.E., Berghmans B., Lee J. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Neurourology*. 2010;29(1):4–20. doi: 10.1002/nau.20798.
- Foxman B. The Epidemiology of Urinary Tract Infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653–660. doi: 10.1038/nrurol.2010.190.
- Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A. *Antimicrobial Therapy and Prevention of Kidney, Urinary Tract and Male Genital Infections: Federal Clinical Guidelines*. Moscow; 2017. 72 p. (In Russ.).
- Laupland K.B., Ross T., Pitout J.D., Church D.L., Gregson D.B. Community-Onset Urinary Tract Infections: A Population-Based Assessment. *Infection*. 2007;35(3):150–153. doi: 10.1007/s15010-007-6180-2.
- Hooton T.M. Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):259–268. doi: 10.1016/S0924-8579(00)00350-2.
- Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
- Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E., de Koning Gans H. A Systematic Review of Estrogens for Recurrent Urinary Tract Infections: Third Report of the Hormones and Urogenital Therapy (HUT) Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(1):15–20. doi: 10.1007/s001920170088.
- Mody L., Juthani-Mehta M. Urinary Tract Infections in Older Women: A Clinical Review. *JAMA*. 2014;311(8):844–854. doi: 10.1001/jama.2014.303.
- Perepanova T.S., Sinyakova L.A., Lokshin K.L. *Bacterial Cystitis in Adults: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 32 p. (In Russ.) Available at: [https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20cistita%20\(ROU,%202019\).pdf](https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20cistita%20(ROU,%202019).pdf).
- Najeeb S., Munir T., Rehman S., Hafiz A., Gilani M., Latif M. Comparison of Urine Dipstick Test with Conventional Urine Culture in Diagnosis of Urinary Tract Infection. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(2):108–110. Available at: <https://www.jcsp.pk/archive/2015/Feb2015/07.pdf>.
- Seaberg P., Jadoon-Khamash E., Vegunta S.J. Managing Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(7):856–858. doi: 10.1089/jwh.2018.7105.
- Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–e120. doi: 10.1093/cid/ciq257.
- Fisher H., Oluboyede Y., Chadwick T. Continuous Low-Dose Antibiotic Prophylaxis for Adults with Repeated Urinary Tract Infections (AnTIC): A Randomised, Openlabel Trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):957–968. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30279-2.
- Egrot C., Dinh A., Amarenco G. Antibiotic Prophylaxis in Urodynamics: Clinical Practice Guidelines Using a Formal Consensus Method. *Prog Urol*. 2018;28(17):943–952. doi: 10.1016/j.purol.2018.10.001.
- Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton T.M. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643–654. doi: 10.1086/427507.
- Kranz J., Schmidt S., Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):17–19. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.006.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B. et al. *Urological Infections*. The European Association of Urology (EAU); 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
- Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections: A Meta-Analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(2):111–119. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011.
- Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):593–604. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.002.
- Gilbart J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections – The Place of Immuno-prophylaxis. *Eur Neurol Rev*. 2011;6(2):114–119. Available at: https://www.minapharm.com/_handler/DownloadHandler.ashx?n=44.pdf&f=Attach&fileName=EAU%202011%20magazine.pdf.
- Apolikhina I.A., Teterina T.A. Immunoprophylaxis of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: Opportunities and prospects. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Guide*. 2012;(4):16–20. (In Russ.).
- Schneider H.J. New Therapeutic Approach for Recurrent Urinary Tract Infections. Marked Reduction in Recurrence Rate in Women with Uncomplicated Cystitis – Few Side Effects, High Compliance. *Der Allgemeinarzt*. 1990;12:626–33.
- Schulman C.C., Corbusier A., Michiels H., Taenzer H.J. Oral Immunotherapy of Recurrent Urinary Tract Infections: A Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Study. *J Urol*. 1993;150(3):917–921. doi: 10.1016/S0022-5347(17)35648-3.
- Popa G., Lauber K.D., Rothe H., Rugendorff E. Rezidivierende Harnwegsinfektionen in der Postmenopause. Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit E-Coli-fraktionen. *Munch Med Wschr*. 1996;138:713–716.
- Kim K.S., Kim J.Y., Jeong I.G., Paick J.S., Son H., Lim D.J. et al. A Prospective Multi-Center Trial of Escherichia coli Extract for the Prophylactic Treatment of Patients with Chronically Recurrent Cystitis. *J Korean Med Sci*. 2010;25(3):435–439. doi: 10.3346/jkms.2010.25.3.435.
- Aziminia N., Hadjipavlou M., Philippou Y., Pandian S.S., Malde S., Hammadeh M.Y. Vaccines for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *BJU Int*. 2019;123(5):753–768. doi: 10.1111/bju.14606.
- Jung C., Brubaker L. The Etiology and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Climacteric*. 2019;22(3):242–249. doi: 10.1080/13697137.2018.1551871.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

Информация об авторе:

Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ermakova.health@mail.ru

Information about the author:

Elena I. Ermakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ermakova.health@mail.ru

Современные подходы к коррекции микробиоты кишечника

Н.В. Стуров, ORCID: 0000-0002-3138-8410, sturov-nv@rudn.ru

С.В. Попов, ORCID: 0000-0002-0567-4616, servit77@yandex.ru

В.А. Жуков, ORCID: 0000-0001-9995-264X, vladimirzh94@gmail.com

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В статье представлены современные данные о формировании, структуре, функциях и возможностях коррекции кишечной микробиоты. Кишечная микробиота является совокупностью живых организмов, населяющих кишечник человека и формирующей сложную микроэкологическую систему, выполняющую множество функций. Известно, что на состав и состояние кишечной микробиоты оказывают влияние факторы окружающей среды, такие как диета и образ жизни, а также особенности организма человека, включая генетическую предрасположенность. Нарушение в данной системе (дисбиоз) может спровоцировать развитие ряда заболеваний и патологических состояний, при которых коррекция кишечной микробиоты может оказаться перспективной терапевтической стратегией. Наиболее распространенными методами коррекции дисбиоза являются соблюдение диеты, применение про- и пребиотиков и трансплантация фекальной микробиоты. Диета оказывает влияние на качественно-количественный состав и функции кишечной микробиоты, активность отдельных ее представителей. Пробиотики используются для модуляции, сохранения кишечной микробиоты при дисбиозе, а также для профилактики его развития. Трансплантация фекальной микробиоты осуществляется путем переноса микробиоты от здорового донора. Данный метод является одним из эффективных способов лечения инфекции *Clostridium difficile*. В данной обзорной статье также представлены результаты применения трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и печеночной энцефалопатией. Показано, что после трансплантации наблюдается быстрое изменение состава кишечной микробиоты, которая становится сходной с микробиотой здорового донора. Каждый из перечисленных способов коррекции демонстрирует различную степень влияния на кишечную микробиоту, а их терапевтическая эффективность зависит от особенностей характеристик используемых методик, а также конкретного заболевания и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, коррекция микробиоты, диета, пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты

Благодарности. Работа выполнена в рамках НИР №033802-0-000 «Исследование микрофлоры кишечника и методов ее коррекции у пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей».

Для цитирования: Стуров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А. Современные подходы к коррекции микробиоты кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(4):136–143. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-136-143.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the correction of the gut microbiota

Nikolay V. Sturov, ORCID: 0000-0002-3138-8410, sturov-nv@rudn.ru

Sergey V. Popov, ORCID: 0000-0002-0567-4616, servit77@yandex.ru

Vladimir A. Zhukov, ORCID: 0000-0001-9995-264X, vladimirzh94@gmail.com

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

The article presents modern data on the formation, structure, functions and possibilities of correction of the gut microbiota. The gut microbiota is a collection of living organisms that inhabit the human intestine and form a complex microecological system that performs many functions. It is known that the composition and state of the gut microbiota is influenced by both environmental factors, such as diet and lifestyle, and the human body, including genetic predisposition. A violation in this system (dysbiosis) can provoke the development of a number of diseases and pathological conditions, in which the correction of the gut microbiota may be a promising therapeutic strategy. The most common methods of correcting dysbiosis are dieting, the use of pro-and prebiotics, and fecal microbiota transplantation. The diet affects the qualitative and quantitative composition and functions of the gut microbiota, the activity of its individual representatives. Probiotics are used to modulate, preserve the gut microbiota in dysbiosis, as well as to prevent its development. Fecal microbiota transplantation is performed by transferring the microbiota from a healthy donor. This method is one of the most effective ways to treat *Clostridium difficile* infection. This review article also presents the results of fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel disease and hepatic encephalopathy. It is shown that after transplantation, there is a rapid change in the composition of the gut microbiota, which becomes similar to the microbiota of a healthy donor. Each of these methods of correction demonstrates a different degree of influence on the gut

microbiota, and their therapeutic effectiveness depends on the direct characteristics of the methods used, as well as the specific disease and requires further study.

Keywords: gut microbiota, dysbiosis, microbiota correction, diet, probiotics, fecal microbiota transplantation

Acknowledgments. This paper prepared according to Research Project №N°033802-0-000 “Study of intestinal microflora and methods of its correction in patients with kidney and urinary tract diseases”.

For citation: Sturov N.V., Popov S.V., Zhukov V.A. Modern approaches to the correction of the gut microbiota. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):136–143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-136-143.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота (КМ) представляет собой совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Помимо бактерий, микробиоту составляют археи и простейшие, вирусы и грибы, а также некоторые нематоды. Данные микроорганизмы образуют собственные микроразделоческие ниши, формируя сложную и динамичную систему. Наибольшее количество исследований посвящено изучению бактериального состава КМ [1]. По оценкам специалистов, в состав КМ входят порядка 10^{14} бактерий, большинство которых являются анаэробами (соотношение между аэробами и анаэробами в норме около 1:10) [1, 2]. Они подразделяются на облигатных (резидентных) представителей, постоянно присутствующих в организме человека и выполняющих основные для человека функции, и транзитных (факультативных), состав которых непостоянен [1]. КМ начинает формироваться еще во внутриутробном периоде и претерпевает ряд последовательных изменений [3]. Известно, что микробный профиль матери является одним из первоначальных факторов, влияющих на формирование КМ новорожденных. Большое значение имеют также способ родоразрешения (кесарево сечение или роды через естественные пути), способ кормления (грудное молоко или вскармливание с помощью смеси), использование антибиотиков, время введения твердой пищи и прекращения кормления грудью [3, 4]. При родоразрешении путем кесарева сечения, в отличие от родов через естественные пути, состав КМ новорожденного меньше похож на материнский и чаще включает представителей микробиоты кожи и полости рта, а также бактерии из операционной [5]. После рождения в КМ новорожденного временно преобладают Enterobacteriaceae и Staphylococcus [6]. Далее, на время грудного кормления, в микробиоте наблюдается преобладание Bifidobacterium, которое продолжается до введения в рацион питания ребенка твердой пищи и прекращения кормления грудью. Начинает формироваться КМ взрослого типа с соответствующим разнообразием видов и набором функций, который окончательно формируется к трехлетнему возрасту [3, 7]. Становление микробиоты в младенчестве является важным этапом в развитии иммунной системы. Известно, что нарушение этого процесса может иметь долгосрочные последствия, способствовать развитию заболеваний в более позднем возрасте, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), различные аллергии и бронхиальную астму [8].

Состав и состояние КМ зависят от влияния как факторов окружающей среды, таких как диета и образ жизни, так и организма хозяина, включая генетическую предрасположенность. Известно, что существует комплекс взаимодействий представителей КМ между собой и с макроорганизмом [9–12]. Контроль микробиоты со стороны макроорганизма осуществляется посредством следующих механизмов: воздействие на микроорганизмы механических факторов (десквамация эпителия слизистых оболочек, влияние секретов и перистальтики); выработка активных химических веществ (соляной кислоты желудочного сока, кишечного сока, желчных кислот в тонкой кишке, щелочного секрета слизистой оболочки тонкой кишки); выделение бактерицидных секретов слизистых оболочек; подавление адгезии бактерий на слизистых оболочках секреторными антителами класса IgA [10]. В кишечнике здорового взрослого человека доминирующими представителями являются бактерии филотипов *Firmicutes* (включая *Lactobacillus*) и *Bacteroidetes*, составляющих около 90% бактериальной структуры КМ. Меньшая часть приходится на *Actinobacteria* (включая *Bifidobacterium*), *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria* (табл.) [13, 14]. Между тем здоровая микробиота не является идеальной и строго установленным набором конкретных микроорганизмов. Комплекс функций в определенной среде может выполняться различными представителями КМ у людей, образуя «здоровое функциональное ядро». Исследование и определение необходимых и достаточных наборов микробов и их нормальных диапазонов, которые выполняют данные функции и поддерживают здоровье носителя, является важным и перспективным предметом изучения [15, 16]. Одной из потенциальных характеристик, свойственных здоровой КМ, является ее устойчивость к внешним факторам и способность к поддержанию нормального функционального состояния [15].

Здоровая КМ выполняет множество функций и поддерживает состояние гомеостаза. Она продуцирует ферменты и участвует в метаболизме желчных кислот, белков, липидов и углеводов, способствуя перевариванию пищи и усиливая перистальтику кишечника, а также синтезирует витамины (включая синтез небольшого количества витамина B12 лакто- и пропионобактериями) и незаменимые аминокислоты. Нормальная КМ поддерживает целостность слизистого барьера кишечника и играет важную роль в формировании иммунитета и защите макроорганизма от патогенов [9]. Комплексная защита от колонизации патогенами реализуется посредством активации иммунных механиз-

- **Таблица.** Качественно-количественный состав микробиоты толстого кишечника у здоровых людей*
- **Table.** Qualitative and quantitative composition of the colon microbiota in healthy people

Виды микроорганизмов	Возраст, годы		
	<1	1–60	>60
	Содержание, КОЕ/г фекалий		
Бифидобактерии	1010–1011	109–1010	108–109
Лактобактерии	106–107	107–108	106–107
Бактероиды	107–108	109–1010	1010–1011
Энтерококки	105–107	105–108	106–107
Фузобактерии	<106	108–109	108–109
Эубактерии	106–107	109–1010	109–1010
Пептострептококки	<105	109–1010	1010
Клостридии	≤103	≤105	≤106
<i>E. coli</i> типичные	107–108	107–108	107–108
<i>E. coli</i> лактозонегативные	<105	<105	<105
<i>E. coli</i> гемолитические	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии (<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Proteus</i> и др.)	<104	<104	<104
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	≤104	≤104	≤104
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	≤103	≤104	≤104
Неферментирующие бактерии (<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> и др.)	≤103	≤104	≤104

* Согласно ОСТ 91500.11.0004–2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

мов (в частности, индукции продуцирования антител класса IgA), препятствия адгезии и конкуренции за локусы обитания и питательные вещества, а также синтеза ряда веществ, подавляющих рост и размножение патогенов, прежде всего органических кислот, перекиси водорода и других биологически активных субстанций [9, 14]. Важными продуктами жизнедеятельности КМ являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как ацетат, бутират и пропионат. Известно, что бутират, образующийся в результате метаболических процессов в основном представителями *Firmicutes* и *Actinobacteria*, способствует поддержанию барьерной функции кишечника, может препятствовать миграции бактерий и обладает противовоспалительной и противоопухолевой активностью, участвуя в модуляции регуляторных Т-клеток, а также сдерживая пролиферацию и избирательно способствуя апоптозу клеток [17–19].

Состав и функции КМ могут быть нарушены при дисбиозе. Данное состояние обуславливает снижение общего микробного разнообразия, нарушение защитных свойств микробиоты, а также рост условно-патогенных и патогенных микробов и их преобладание в экосистеме [20, 21]. Нарушаются обменные процессы КМ, в результате бакте-

риальной ферментации ароматических аминокислот образуются токсичные соединения, такие как нитриты, аммиак, полиамины, сульфиды и пр. Данные вещества обладают провоспалительной и канцерогенной активностью, участвуя в процессах алкилирования ДНК и окислительного стресса, а также нарушая обмен КЦЖК, в частности бутирата. Некоторые патогены способны использовать полиамины для повышения вирулентности [19, 22]. Обменные процессы изменяются также вследствие нарушения метаболизма и синтеза витаминов. Снижение количества *Bifidobacterium* ведет к дефициту витамина B2, что сопровождается различными заболеваниями кожи [23]. Известно, что на состав КМ может влиять употребление и концентрация витамина D в крови. Изучается возможность прямого влияния витамина D на бактерии, а также связь данных взаимоотношений с развитием аутоиммунных заболеваний [24, 25]. Дисбиоз ассоциирован с различными заболеваниями, такими как ВЗК, синдром раздраженного кишечника (СРК), первичный склерозирующий холангит, хронический запор, осмотическая диарея, инфекции мочевыводящих путей, метаболический синдром и ожирение, колоректальный рак [19, 26–28]. Обсуждается роль нарушений КМ в развитии ревматоид-

ного артрита, рассеянного склероза, анкилозирующего спондилоартрита, системной красной волчанки и псориаза [29]. Коррекция нарушений микробиоты возможна с помощью модификации диеты, применения про- и пребиотиков, а также трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) и других альтернативных методик.

ДИЕТА

Диета является одним из основополагающих факторов, влияющих на состав и функции КМ [17]. Каждый тип макроэлементов (белки, жиры, углеводы и пищевые волокна) специфическим образом влияет на качественно-количественный состав КМ и функции ее представителей [27]. Диета, основанная на продуктах растительного происхождения (овощи, фрукты, бобовые, злаковые), с употреблением достаточного количества пищевых волокон и ограничением в рационе или полным исключением мяса и яиц положительно влияет на общее микробное разнообразие. Такой рацион способствует увеличению в составе КМ количества полезных, продуцирующих бутират бактерий филотипа *Firmicutes* (в т.ч. *Lactobacillus spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia spp.*), а также Actinobacteria (*Bifidobacterium spp.*) [27, 30–32]. Употребление в пищу мяса, яиц и молока отрицательно сказывается на общем микробном разнообразии. Данный тип питания с употреблением продуктов животного происхождения, высоким содержанием жиров и недостатком в пищевых волокнах уменьшает количество полезных *Firmicutes*, а также стимулирует рост патогенов в КМ. Краткосрочная диета подобного типа также способна оказывать влияние на КМ. В результате увеличивается количество гнилостных протеолитических бактерий (в основном *Bacteroides*), развивается гнилостный дисбиоз. Образуются токсичные соединения (аммиак, амины и фенолы), повышается риск развития ряда заболеваний [27, 30, 32–34].

В исследовании P. Smith-Brown et al. было проанализировано влияние продуктов питания на КМ 37 детей в возрасте 2–3 лет. Потребление молочных продуктов было ассоциировано со снижением микробного разнообразия, а потребление овощей было связано с увеличением относительной численности представителей рода *Lachnospira*. Также наблюдалась положительная корреляция между потреблением растительных белков (соя, бобовые и орехи) и относительной численностью *Bacteroides xylanisolvens*, которая в отличие от большинства других видов *Bacteroides* неспособна разлагать крахмал. Рост *Bacteroides xylanisolvens*, предположительно, является следствием того, что соевые бобы, послужившие источником питания для данного вида, содержат очень мало крахмала в отличие от большинства других бобовых [35]. Подобные результаты были продемонстрированы в работе F. De Filippis et al., где диета на основе растительных продуктов была связана с увеличением рода *Lachnospira* и *Prevotella*. При этом наблюдалась положительная корреляция между употреблением продуктов животного происхождения и содержанием в КМ *Ruminococcus* и *Streptococcus* [31]. Молочные продукты

в рационе также увеличивают численность *Streptococcus* в КМ [31, 35]. Стоит отметить, что относительное количество родов *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* и *Rothia* снижено у детей, относящихся к группе риска развития бронхиальной астмы [36].

ПРОБИОТИКИ И ПРЕБИОТИКИ

Пробиотиками являются живые микроорганизмы, применение которых в адекватной дозировке может оказывать положительное воздействие на организм человека [37]. Для успешного использования пробиотики должны обладать способностью сохранять свои свойства при прохождении по желудочно-кишечному тракту, а также быть способными к колонизации и существованию в конкурентной среде КМ. Штаммы пробиотиков должны принадлежать к видам, содержащимся в составе здоровой КМ в естественных условиях. Такие препараты должны быть безопасны, демонстрировать клиническую эффективность и оставаться стабильными при хранении. Пробиотики используются как для модуляции и сохранения КМ при дисбиозе, так и для профилактики ее нарушения [20, 38]. Благоприятное влияние пробиотических штаммов реализуется через иммунологические (активация макрофагов, стимулирование выработки IgA, модулирование цитокинового ответа и повышение толерантности к антигенам) и неиммунологические механизмы (метаболические процессы, участие в пищеварении, конкуренция с патогенами за локусы адгезии и питательные вещества, синтез бактериоцинов, изменение pH среды и др.) [39, 40]. Использование пробиотиков целесообразно для снижения потребности в антимикробных препаратах при некоторых инфекционных заболеваниях. Установлено, что совместное применение пробиотика с антибиотиком может обуславливать возможность сокращения продолжительности антимикробной терапии [41, 42]. Как правило, используются штаммы молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* и т.д.), *Bifidobacterium* и *Saccharomyces boulardii* [43]. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* способны стимулировать иммунитет хозяина и способствовать образованию полезных КЦЖК. Результаты некоторых исследований демонстрируют, что пробиотики и пребиотики могут способствовать нормализации липидного профиля (снижение уровня общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), оказывая тем самым терапевтическое и профилактическое влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Пробиотики (*L. lactis*, *Bifidobacterium*) секретируют аналог инсулина с характерным биологическим эффектом и могут применяться при лечении сахарного диабета второго типа [44, 45]. Обсуждается также возможность применения пробиотиков при ВИЧ-инфекции [46]. Активно изучаются пробиотики нового поколения (*Akkermansia muciniphila*, *Clostridium IV*, *XIVa* и *XVIII*, *Faecalibacterium prausnitzii* и др.) [20, 47–49]. Показано,

что количество *Akkermansia muciniphila* значительно снижается при ожирении, у пациентов с сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями [50, 51].

В метаанализе L.E. Miller et al., включающем 21 исследование, было показано, что пробиотики с *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* увеличивают частоту стула у взрослых пациентов с запором [52]. Недавний систематический обзор демонстрирует также эффективность применения *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* при СРК. Назначение этих препаратов способствовало уменьшению симптоматики (боли в животе и метеоризма) и обуславливало улучшение качества жизни пациентов [53]. Существуют также данные о благоприятном влиянии пробиотиков на течение ВЗК. Сообщается, что подобная терапия может способствовать профилактике рецидивов язвенного колита (ЯК) [54]. Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) демонстрирует терапевтический эффект от применения комбинации из 8 штаммов (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, подвид *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* и *Streptococcus salivarius*) при лечении пациентов с ЯК, включенных в группу приема данных пробиотиков, и снижение частоты рецидивов [55]. В отличие от ЯК при болезни Крона применение пробиотиков на сегодняшний день не имеет убедительных доказательств эффективности [40, 56]. Существуют данные о том, что дефицит витамина D или дефект соответствующих рецепторов может ослаблять благоприятное воздействие от приема пробиотиков при ВЗК и СРК. Это позволяет предположить, что положительный результат при терапии с применением пробиотиков в некоторых случаях отсутствовал вследствие дефицита витамина D [57]. Определено, что применение пробиотиков оказывает положительный клинический эффект на течение хронических заболеваний почек [58]. Результаты исследований свидетельствуют об уменьшении в крови концентрации мочевины, при этом отмечается повышение содержания мочевой кислоты [59]. Известно также о положительных эффектах пробиотиков при терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), нарушении всасываемости лактозы, а также при профилактике и лечении печеночной энцефалопатии и для эрадикации *Helicobacter pylori* [40].

Пребиотики – это вещества, избирательно стимулирующие рост и метаболическую активность микроорганизмов, входящих в состав КМ [40]. В качестве пребиотиков используются фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, лактулоза и неперевариваемые полисахариды (инулин, целлюлоза, гemicеллюлоза, пектины и пр.) [20, 44]. Большинство пребиотиков, включая фруктоолигосахариды и инулин, перевариваются бифидобактериями, что способствует стимулированию их роста [44]. Пребиотики естественным образом присутствуют в овощах, таких как артишоки, лук, цикорий, чеснок и лук-порей. Увеличение численности *Latobacilli*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* и *F. prausnitzii* наблюдалось в результате дополнения рациона данными пребиотиками [27]. Комбинация пробиотика и пребиотика позволяет пробиотическим штаммам эффективнее развиваться в конкурентных условиях среды КМ. Такая комбинация

называется синбиотиком. Продуктами ферментации пребиотиков обычно являются КЦЖК [14, 20]. В систематическом обзоре, опубликованном A. Hadi et al., показано, что использование синбиотических добавок пациентами с НАЖБП может снизить массу тела, уровень сахара в крови натощак, инсулин, холестерин ЛПНП, ОХ, триглицериды, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, уровни аланинтрансаминазы и аспартат-трансаминазы. Напротив, синбиотик не оказал благоприятного воздействия на индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и уровни холестерина ЛПВП [60]. Необходимо отметить, что результаты проведенных к настоящему времени исследований про- и пребиотиков гетерогенны и эффект от их применения часто зависит от тестируемых штаммов пробиотиков [44].

В систематическом обзоре N. Kristensen et al. на основании анализа 7 РКИ был сделан вывод об отсутствии убедительных данных о влиянии пробиотиков на состав фекальной микробиоты. Сообщается о значительной неоднородности данных в исследованиях, при этом вопросы о механизмах влияния пробиотиков продолжают оставаться предметом дискуссий [61]. На интеграцию пробиотических штаммов в кишечнике может повлиять уже существующая КМ и состояние доступных метаболических ниш [62]. Предполагается, что пробиотики могут способствовать стабильности состава КМ и противодействию внешних факторов либо ускорять восстановление после стресса [63]. Известно, что на состав КМ воздействует множество переменных, что затрудняет определение ведущих факторов влияния и формирование гипотез [64]. Несмотря на известные благоприятные эффекты и рекомендации по практическому применению, необходимы дополнительные исследования в отношении эффективности и безопасности использования про- и пребиотиков при различных заболеваниях, а также определения их возможности влиять на состав и функции КМ, способствовать сохранению гомеостаза и защите от внешних факторов [20, 40, 63].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Методика ТФМ представляет собой прямой перенос микробиоты от здорового донора посредством перорального приема соответствующего препарата либо ректальным путем. Данный метод является важным и эффективным способом лечения инфекции *Clostridium difficile*, в особенности не поддающейся стандартной антибиотикотерапии. Эффективность и безопасность этой процедуры была подтверждена многими исследованиями [20, 40, 65, 66]. Показано, что после ТФМ наблюдается быстрое изменение состава фекальной микробиоты, которая становится схожей с микробиотой здорового донора. Такие изменения сохраняются как минимум до 24 нед. [67]. В настоящее время изучается возможность применения ТФМ в терапии и профилактике рецидивов ВЗК. Ряд РКИ свидетельствует об эффективности и безопасности ТФМ при ЯК. Процент достижения ремиссии в группе ТФМ составил 24–44% от общего количества пациентов

(по сравнению с 5–20% пациентов в контрольных группах). В метаанализе С. Blanchaert et al. было определено, что значительно больше пациентов в группе ТФМ достигают клинической ремиссии, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$): 42,1% против 22,6% [68]. В недавнем пилотном РКИ у пациентов с БК в группе пациентов, перенесших ТФМ, отмечено увеличение длительности ремиссии и улучшение эндоскопической картины [69]. Благоприятное влияние ТФМ при ВЗК подтверждается результатами недавнего систематического обзора, при этом сообщается об относительно большей эффективности процедуры при БК, чем при ЯК [70]. Имеющиеся данные об эффективности ТФМ в терапии СРК неоднозначны и противоречивы. В отдельных исследованиях имеются сообщения о возможных благоприятных эффектах данной стратегии лечения, улучшении клинической картины заболевания [71]. Между тем в ряде систематических обзоров сообщается об отсутствии убедительных доказательств эффективности ТФМ при СРК [72–74].

Одним из возможных направлений применения методики ТФМ является терапия пациентов с печеночной энцефалопатией. D. Kao et al. сообщили о клиническом случае улучшения течения заболевания, снижении уровня аммиака в сыворотке крови и положительном влиянии на качество жизни пациента с печеночной энцефалопатией после выполнения ТФМ [75]. Эффективность ТФМ подтверждена РКИ, в которых отмечено улучшение когнитивных функций и снижение частоты госпитализаций амбулаторных пациентов с печеночной энцефалопатией [76, 77]. Показано, что после ТФМ с применением капсул, дополнительно обогащенных *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, произошло увеличение микробного разнообразия в кишечнике реципиентов: увеличение *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* и снижение *Streptococcaceae* и *Veillonellaceae* двенадцатиперстной кишки ($p = 0,01$); уменьшение количества *Veillonellaceae* в сигмовидной кишке ($p = 0,04$) и кале ($p = 0,05$) [77]. Подтверждена также возможность переноса реципиенту собственных бактериофагов донора во время ТФМ. Такие бактериофаги являются частью КМ и, предположительно, могут быть использованы в перспективе для ее коррекции. Данная гипотеза согласуется с пилотным исследованием, в котором при ТФМ был использован препарат, лишенный бактерий, что в результате оказалось

эффективным подходом при лечении инфекции *Clostridium difficile* [78]. Между тем следует помнить о том, что ТФМ может привести к передаче патогенных штаммов, а польза и риски этой процедуры у различных групп пациентов могут быть неоднозначными. В частности, в двух независимых клинических исследованиях у двух пожилых пациентов после ТФМ от одного донора развилась бактериемия *E. coli*, ассоциированная с бета-лактамазой расширенного спектра (БЛРС). В одном из данных случаев последовали развитие сепсиса и смерть пациента [79]. Поэтому для того, чтобы избежать нежелательной инфекции, необходимо проводить предварительный скрининг доноров кала, используя стандартизированные подходы [80]. В соответствии с протоколами у потенциального донора должен проводиться забор крови и кала за 4–5 дней до сбора фекалий. Проводятся тесты на вирусы гепатита (А, В и С), ВИЧ, *T. pallidum*, *C. difficile* и распространенные желудочно-кишечные патогенные бактерии и паразиты. Существуют также рекомендации по предварительной оценке эубиотического статуса фекальной микробиоты доноров с помощью ПЦР и методов секвенирования генома [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура и функциональное состояние КМ определяются генетическими факторами и влиянием окружающей среды (диеты, образа жизни). КМ здорового человека способствует поддержанию гомеостаза, участвует в обмене и синтезе полезных веществ, препятствуя развитию заболеваний. Изучение спектра бактерий, ответственных за эти функции, и их количественных характеристик является актуальным и перспективным предметом исследований. В настоящее время доказана связь развития ряда заболеваний с изменениями в КМ. Определено, что коррекция КМ возможна при назначении определенной диеты, использовании пробиотиков и пребиотиков, а также ТФМ. Для рационального применения этих методик коррекции КМ необходимы дальнейшие исследования их терапевтических и профилактических возможностей.



Поступила / Received: 02.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised: 24.02.2021

Принята в печать / Accepted: 26.02.2021

Список литературы / References

1. Никонов Е.Л., Попова Е.Н. (ред.). *Микробиота*. М.: Медиа Сфера; 2019. 255 с. Режим доступа: https://endoexpert.ru/stati/monografiya_mikrobiota_pod_redaktsiy_e_l_nikonova_i_e_n_popovoy_2019/. Nikonov E.L., Popova E.N. (eds.) *Mikrobiota*. Moscow: Media Sfera; 2019. 255 p. (In Russ.) Available at: https://endoexpert.ru/stati/monografiya_mikrobiota_pod_redaktsiy_e_l_nikonova_i_e_n_popovoy_2019/.
2. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
3. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515–522. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
4. Dunn A.B., Jordan S., Baker B.J., Carlson N.S. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):318–325. doi: 10.1097/NMC.0000000000000373.
5. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(6):852. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
6. Matsuki T., Yahagi K., Mori H., Matsumoto H., Hara T., Tajima S. et al. A key genetic factor for fucosylactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat Commun*. 2016;7:11939. doi: 10.1038/ncomms11939.
7. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
8. Gensollen T., Iyer S.S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–544. doi: 10.1126/science.aad9378.
9. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.

10. Adair K.L., Douglas A.E. Making a microbiome: the many determinants of host-associated microbial community composition. *Curr Opin Microbiol.* 2017;35:23–29. doi: 10.1016/j.mib.2016.11.002.
11. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):690–699. doi: 10.1038/nrg.2017.63.
12. Abdul-Aziz M.A., Cooper A., Weyrich L.S. Exploring Relationships between Host Genome and Microbiome: New Insights from Genome-Wide Association Studies. *Front Microbiol.* 2016;7:1611. doi: 10.3389/fmicb.2016.01611.
13. Harmsen H.J. M., de Goffau M.C. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:95–108. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_7.
14. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
15. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.
16. Shafquat A., Joice R., Simmons S.L., Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol.* 2014;22(5):261–266. doi: 10.1016/j.tim.2014.01.011.
17. Nagai M., Obata Y., Takahashi D., Hase K. Fine-tuning of the mucosal barrier and metabolic systems using the diet-microbial metabolite axis. *Int Immunopharmacol.* 2016;37:79–86. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.001.
18. Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(1):13–22. doi: 10.1017/S0029665114001463.
19. Meng X., Zhang G., Cao H., Yu D., Fang X., Vos W.M., Wu H. Gut dysbiosis and intestinal disease: mechanism and treatment. *J Appl Microbiol.* 2020;129(4):787–805. doi: 10.1111/jam.14661.
20. Gagliardi A., Totino V., Cacciotti F., Iebba V., Neroni B., Bonfiglio G. et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1679. doi: 10.3390/ijerph15081679.
21. Bäuml A.J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535(7610):85–93. doi: 10.1038/nature18849.
22. Amabebe E., Robert F.O., Agbalal T., Orubu E.S. F. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr.* 2020;123(10):1127–1137. doi: 10.1017/S0007114520000380.
23. Kwak M.J., Kwon S.K., Yoon J.K., Song J.Y., Seo J.G., Chung M.J., Kim J.F. Evolutionary architecture of the infant-adapted group of Bifidobacterium species associated with the probiotic function. *Syst Appl Microbiol.* 2016;39(7):429–439. doi: 10.1016/j.syapm.2016.07.004.
24. Shang M., Sun J. Vitamin D/VDR, probiotics, and gastrointestinal diseases. *Curr Med Chem.* 2017;24(9):876–887. doi: 10.2174/0929867523666161202150008.
25. Yamamoto E.A., Jørgensen T.N. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol.* 2020;10:3141. doi: 10.3389/fimmu.2019.03141.
26. Celiberto L.S., Bedani R., Rossi E.A., Cavallini D.C. U. Probiotics: The scientific evidence in the context of inflammatory bowel disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(9):1759–1768. doi: 10.1080/10408398.2014.941457.
27. Tidjani Alou M., Lagier J.-C., Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Hum Microbiome J.* 2016;1:3–11. doi: 10.1016/j.humic.2016.09.001.
28. Magruder M., Sholi A.N., Gong C., Zhang L., Edusei E., Huang J. et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun.* 2019;10(1):5521. doi: 10.1038/s41467-019-13467-w.
29. Forbes J.D., Van Domselaar G., Bernstein C.N. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol.* 2016;7:1081. doi: 10.3389/fmicb.2016.01081.
30. Simpson H.L., Campbell B.J. Review article: dietary fibre – microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):158–179. doi: 10.1111/apt.13248.
31. Filippis F.D., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., Stora A.L., Laghi L. et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65(11):1812–1821. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957.
32. Sakkas H., Bozidis P., Touzios C., Kolios D., Athanasiou G., Athanasiopoulou E. et al. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):88. doi: 10.3390/medicina56020088.
33. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559–563. doi: 10.1038/nature12820.
34. Murphy E.A., Velazquez K.T., Herbert K.M. Influence of High-Fat-Diet on Gut Microbiota: A Driving Force for Chronic Disease Risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(5):515–520. doi: 10.1097/MCO.0000000000000209.
35. Smith-Brown P., Morrison M., Krause L., Davies P.S. W. Dairy and plant based food intakes are associated with altered faecal microbiota in 2 to 3 year old Australian children. *Sci Rep.* 2016;6:32385. doi: 10.1038/srep32385.
36. Arrieta M.-C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
37. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
38. Sebastián Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(6):417–429. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.12.003.
39. Daliri E., Lee B.H. New perspectives on probiotics in health and disease. *Food Sci Hum Wellness.* 2015;4(2):56–65. doi: 10.1016/j.fshw.2015.06.002.
40. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation.* 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
41. Ouwehand A.C., Forssten S., Hibberd A.A., Lyra A., Stahl B. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. *Ann Med.* 2016;48(4):246–255. doi: 10.3109/07853890.2016.1161232.
42. Korpela K., Salonen A., Virta L.J., Kumpu M., Kekkonen R.A., de Vos W.M. Lactobacillus rhamnosus GG Intake Modifies Preschool Children's Intestinal Microbiota, Alleviates Penicillin-Associated Changes, and Reduces Antibiotic Use. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154012. doi: 10.1371/journal.pone.0154012.
43. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdalganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):76–89. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89.
44. Yoo J.Y., Kim S.S. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients.* 2016;8(3):173. doi: 10.3390/nu8030173.
45. Sun J., Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2015;47(6):430–440. doi: 10.3109/07853890.2015.1071872.
46. Kim C.J., Walmsley S.L., Raboud J.M., Kovacs C., Coburn B., Rousseau R. et al. Can Probiotics Reduce Inflammation and Enhance Gut Immune Health in People Living with HIV: Study Designs for the Probiotic Visbiome for Inflammation and Translocation (PROOV IT) Pilot Trials. *HIV Clin Trials.* 2016;17(4):147–157. doi: 10.1080/15284336.2016.1184827.
47. Cani P.D., Van Hul M. Novel opportunities for next-generation probiotics targeting metabolic syndrome. *Curr Opin Biotechnol.* 2015;32:21–27. doi: 10.1016/j.copbio.2014.10.006.
48. Patel R., DuPont H.L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2 Suppl):108–121. doi: 10.1093/cid/civ177.
49. Martin R., Miquel S., Benevides L., Bridonneau C., Robert V., Hudault S. et al. Functional Characterization of Novel *Faecalibacterium prausnitzii* Strains Isolated from Healthy Volunteers: A Step Forward in the Use of *F. prausnitzii* as a Next-Generation Probiotic. *Front Microbiol.* 2017;8:1226. doi: 10.3389/fmicb.2017.01226.
50. Cani P.D., Everard A. Akkermansia muciniphila: a novel target controlling obesity, type 2 diabetes and inflammation? *Med Sci (Paris).* 2014;30(2):125–127. (In French) doi: 10.1051/medsci/20143002003.
51. Schneeberger M., Everard A., Gómez-Valadés A.G., Matamoros S., Ramírez S., Delzenne N.M. et al. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep.* 2015;5:16643. doi: 10.1038/srep16643.
52. Miller L.E., Ouwehand A.C., Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):629–639. doi: 10.20524/aog.2017.0192.
53. Asha M.Z., Khalil S.F. H. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2020;20(1):e13–24. doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.003.
54. Derwa Y., Gracie D.J., Hamlin P.J., Ford A.C. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(4):389–400. doi: 10.1111/apt.14203.
55. Ganji-Arjenaki M., Rafeian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):2091–2103. doi: 10.1002/jcp.25911.
56. Oka A., Sartor R.B. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):757–788. doi: 10.1007/s10620-020-06090-z.

57. Luthold R.V., Fernandes G.R., Franco-de-Moraes A.C., Folchetti L.G.D., Ferreira S.R. G. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*. 2017;69:76–86. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.007.
58. Yacoub R., Kaji D., Patel S.N., Simoes P.K., Busayavalasa D., Nadkarni G.N. et al. Association between probiotic and yogurt consumption and kidney disease: insights from NHANES. *Nutr J*. 2016;15:10. doi: 10.1186/s12937-016-0127-3.
59. Firouzi S., Haghighatdoost F. The effects of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation on blood parameters of renal function: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrition*. 2018;51–52:104–113. doi: 10.1016/j.nut.2018.01.007.
60. Hadi A., Mohammadi H., Miraghajani M., Ghaedi E. Efficacy of synbiotic supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials: Synbiotic supplementation and NAFLD. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(15):2494–2505. doi: 10.1080/10408398.2018.1458021.
61. Kristensen N.B., Bryrup T., Allin K.H., Nielsen T., Hansen T.H., Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med*. 2016;8(1):52. doi: 10.1186/s13073-016-0300-5.
62. Satokari R. Modulation of Gut Microbiota for Health by Current and Next-Generation Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(8):1921. doi: 10.3390/nu11081921.
63. Sanders M.E. Probiotics and microbiota composition. *BMC Med*. 2016;14(1):82. doi: 10.1186/s12916-016-0629-z.
64. Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560–564. doi: 10.1126/science.aad3503.
65. Mullish B.H., Quraishi M.N., Segal J.P., McCune V. L., Baxter M., Marsden G.L. et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut*. 2018;67(11):1920–1941. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316818.
66. Saha S., Mara K., Pardi D.S., Khanna S. Long-term Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2021;(April 08). (In press) doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.010.
67. Grehan M.J., Borody T.J., Leis S.M., Campbell J., Mitchell H., Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(8):551–561. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181e5d06b.
68. Blankaert C., Strubbe B., Peeters H. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019;82(4):519–528. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950808/>.
69. Sokol H., Landman C., Seksik P., Berard L., Montil M., Nion-Larmurier I. et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. 2020;8(1):12. doi: 10.1186/s40168-020-0792-5.
70. Caldeira L.F., Borba H.H., Tonin F.S., Wiens A., Fernandez-Llmos F., Pontarolo R. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(19):e0238910. doi: 10.1371/journal.pone.0238910.
71. El-Sathy M., Mazzawi T. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):439–445. doi: 10.1080/17474124.2018.1447380.
72. Xu D., Chen V.L., Steiner C.A., Berinstein J.A., Eswaran S., Waljee A.K. et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1043–1050. doi: 10.14309/ajg.0000000000000198.
73. Ianiro G., Eusebi L.H., Black C.J., Gasbarrini A., Cammarota G., Ford A.C. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):240–248. doi: 10.1111/apt.15330.
74. Myneedu K., Deoker A., Schmulson M.J., Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8):1033–1041. doi: 10.1177/2050640619866990.
75. Kao D., Roach B., Park H., Hotte N., Madsen K., Bain V., Tandon P. Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2016;63(1):339–340. doi: 10.1002/hep.28121.
76. Bajaj J.S., Kassam Z., Fagan A., Gavis E.A., Liu E., Cox I.J. et al. Fecal Microbiota Transplant from a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Hepatology*. 2017;66(6):1727–1738. doi: 10.1002/hep.29306.
77. Bajaj J.S., Salzman N.H., Acharya C., Sterling R.K., White M.B., Gavis E.A. et al. Fecal Microbial Transplant Capsules are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*. 2019;70(5):1690–1703. doi: 10.1002/hep.30690.
78. Vemuri R., Shankar E.M., Chieppa M., Eri R., Kavanagh K. Beyond Just Bacteria: Functional Biomes in the Gut Ecosystem Including Virome, Mycobiome, Archaeome and Helminths. *Microorganisms*. 2020;8(4):483. doi: 10.3390/microorganisms8040483.
79. DeFilipp Z., Bloom P.P., Soto M.T., Mansour M.K., Sater M.R. A., Huntley M. H. et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2043–2050. doi: 10.1056/NEJMoa1910437.
80. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., Rajilić-Stojanović M., Kump P., Satokari R. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.

Информация об авторах:

Стуров Николай Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики, заместитель директора по учебной работе Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; sturov-nv@rudn.ru

Попов Сергей Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; servit77@yandex.ru

Жуков Владимир Андреевич, аспирант кафедры общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; vladimirzh94@gmail.com

Information about the authors:

Nikolay V. Sturov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General Practice, Deputy Director of Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; sturov-nv@rudn.ru

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Practice of Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; servit77@yandex.ru

Vladimir A. Zhukov, Graduate Student of the Department of General Practice of Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; vladimirzh94@gmail.com

Проблемы питания больных COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений

Т. Л. Пилат¹, С. Н. Алексеенко², В. А. Крутова², М. Ю. Акимов³, И. В. Радыш⁴, Т. Н. Умнова⁴, А. В. Истомин⁵, Е. А. Гордеева⁶, М. М. Коростелева⁴, Р. А. Ханферьян⁴✉, khanfer1949@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

² Кубанский государственный медицинский университет; 350000, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

³ Федеральный научный центр имени И. В. Мичурина; 393760, Россия, Мичуринск, ул. Мичурина, д. 30

⁴ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁵ Федеральный научный центр гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана; 141014, Россия, Мытищи, ул. Семашко, д. 2

⁶ ЛЕОВИТ нутрио; 127410, Россия, Москва, ул. Поморская, д. 33

Резюме

Введение. Одним из наиболее значимых вопросов, требующих пристального внимания при лечении и реабилитации больных с коронавирусной инфекцией, являются анализ состояния пищевого статуса пациентов и разработка подходов к нутритивной поддержке больных.

Цель исследования. Анализ пищевого статуса пациентов, инфицированных COVID-19, и исследование эффективности применения специализированных продуктов диетического лечебного и профилактического питания во время заболевания и в восстановительный период.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 283 пациентов с легкой и средней степенью тяжести протекания болезни COVID-19, которое показало значительное изменение пищевого поведения у больных во время заболевания. Для оценки эффективности нутритивной поддержки в период заболевания и в восстановительный период 36 лиц принимали ежедневно после постановки диагноза COVID-19 специализированный продукт диетического лечебного и профилактического питания «Кисель детоксикационный ЛЕОВИТ DETOX» как на протяжении всего периода болезни, так и в течение двух недель после излечения и выхода на работу.

Результаты и обсуждение. Анкетирование показало наличие значительного спектра нарушений пищевого поведения у пациентов с коронавирусным заболеванием. Установлено, что у 90% анкетированных в течение дня основной прием пищи составлял три и более раз. Во время болезни число основных приемов пищи уменьшилось у 40% лиц, и только у 4% пациентов этот показатель увеличился. При использовании нутритивной поддержки диетическими лечебно-профилактическими продуктами питания во время заболевания пациенты отмечали значительное снижение слабости и утомляемости, стали исчезать колебания температуры, страхи, тревожность, мнительность и другие симптомы. Продолжение приема в постковидный период нутритивной поддержки диетического лечебно-профилактического продукта питания «Кисель детоксикационный ЛЕОВИТ DETOX» способствует более быстрому восстановлению больных.

Заключение. Применение диетического лечебно-профилактического продукта питания «Кисель детоксикационный ЛЕОВИТ DETOX» является эффективным методом нутритивной поддержки как во время заболевания, так и в постковидный период. Рекомендовано длительное применение продуктов детоксикации (не менее 3–6 мес.) после перенесенного заболевания.

Ключевые слова: пищевое поведение, коронавирус COVID-19, диетическое питание, специализированные продукты питания, нутритивная поддержка

Для цитирования: Пилат Т. Л., Алексеенко С. Н., Крутова В. А., Акимов М. Ю., Радыш И. В., Умнова Т. Н., Истомин А. В., Гордеева Е. А., Коростелева М. М., Ханферьян Р. А. Проблемы питания больных с COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений. *Медицинский совет.* 2021;(4):144-154. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-144-154

Конфликт интересов: Гордеева Е. А. является сотрудником компании «ЛЕОВИТ нутрио», поддерживающей данную статью. Это никак не повлияло на результаты исследования.

Nutritional problems of patients infected with COVID-19 and potential for nutritional management of disorders

Tatiana L. Pilat¹, Sergey N. Alekseenko², Viktoriya A. Krutova², Mikhail Yu. Akimov³, Ivan V. Radysh⁴, Tatyana N. Umnova⁴, Aleksandr V. Istomin⁵, Elena A. Gordееva⁶, Margarita M. Korosteleva⁴, Roman A. Khanferyan⁴✉, khanfer1949@gmail.com

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Sedina St., Krasnodar, 350000, Russia

³ Michurin Federal Scientific Centre; 30, Michurin St., Michurinsk, Tambov Region, 393760, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

⁵ Erism Federal Scientific Center for Hygiene; 2, Semashko St., Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russia

⁶ LEOVIT nutrio; 33, Pomorskaya St., Moscow, 127410, Russia

Abstract

Introduction. One of the most significant issues that require close attention in the treatment and rehabilitation of patients with coronavirus infection is the analysis of the nutritional status of patients and the development of approaches to nutritional support for patients.

Aim of study. Analysis of nutritional status of patients infected with COVID-19 and studying the effectiveness of specialized products dietary therapeutic and preventive nutrition during illness and recovery period.

Materials and methods. A survey of 283 patients with mild and moderate severity was conducted. The survey showed a significant change in eating behavior in patients during the disease. To assess the effectiveness of nutritional support during the disease and during the recovery period, 36 individuals took a specialized product of dietary therapeutic and preventive nutrition "Detoxifying Kissel" LEOVIT DETOX daily after the diagnosis of COVID-19, both throughout the entire period of the disease, and within 2 weeks after the disease and going to work.

Results and discussion. The survey showed the presence of a significant range of eating disorders in patients with coronavirus disease. It was found that in 90% of the respondents during the day, the main meal was 3 or more times. During the disease, the number of main meals decreased in 40% of individuals, and only in 4% of patients this figure increased. When using nutritional support with dietary therapeutic and prophylactic foods during the disease, patients noted a significant decrease in weakness and fatigue, temperature fluctuations, fears, anxiety, suspiciousness and other symptoms began to disappear. The continuation of the intake in the post-ovoid period of the use of nutritional support with the dietary therapeutic and preventive food product "Detoxifying Kissel" LEOVIT DETOX, contributes to a faster recovery of patients.

Conclusion. The use of the dietary therapeutic and preventive food product "Detoxifying Kissel" LEOVIT DETOX is an effective method of nutritional support both during the disease and in the post-ovoid period. Long-term use of detoxification products (at least 3–6 months) after the disease is recommended.

Keywords: eating behavior, COVID-19 coronavirus, dietary nutrition, specialized foods, nutritional support

For citation: Pilat T.L., Alekseenko S.N., Krutova V.A., Akimov M.Yu., Radysh I.V., Umnova T.N., Istomin A.V., Gordeeva E.A., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Nutritional problems of patients infected with COVID-19-virus and potential for nutritional management of disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):144–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-144-154.

Conflict of interest: Elena A. Gordeeva is an employee of LEOVIT nutrio company, which supports this article. It did not affect the results of the study.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции привела к значительным изменениям в практическом здравоохранении. Число публикаций по обмену опытом в отношении лечения и наблюдения пациентов в острый и восстановительный периоды постоянно увеличивается. Значительная часть работ связана с поиском эффективной медикаментозной стратегии и методов реабилитации. В то же время в текущей ситуации стало очевидным, что организация питания, включая выявление пищевых рисков и использование нутритивной поддержки, должна стать фундаментальной частью рекомендаций на этапах профилактики, лечения и восстановления.

В настоящий момент имеются рекомендации по профилактическому питанию. Разработаны международные консенсусные документы и протоколы нутритивной поддержки для пациентов с COVID-19 на этапе лечения в стационаре. Увеличивается количество работ по питанию пациентов во время реабилитации, хотя единый документ до настоящего времени отсутствует¹.

В рекомендациях, касающихся питания в период выздоровления от COVID-19, указана необходимость проведения скрининга недостаточности питания (malnutrition) пациента². В этом отношении следует отметить скрининг-метод MUST, предназначенный для самостоятельного использования пациентами³. В его основе – оценка степени потери массы тела за время болезни. В качестве критериев используются показатели массы тела до и после болезни, роста или окружности плеча. Если по каким-то объективным причинам нет возможности получить эти данные, оцениваются субъективные критерии, например, стала ли велика одежда, которую носил пациент до болезни.

Таким образом, в научной литературе активно обсуждается проблема недостаточности питания у пациентов с COVID-19 на этапе выздоровления [1], что требует разработки четких диетологических подходов. Согласно актуальным данным, в некоторых случаях рекомендуется увеличить квоту белка в питании и использовать продукты энтерального питания после выздоровления. При этом, как отмечают исследователи, потребность в специальном питании может оставаться высокой в течение длительного

¹ Managing Adult Malnutrition. A Community Healthcare Professional Guide to the Nutritional Management of Patients during and after COVID-19 Illness. Available at: <https://www.malnutritionpathway.co.uk/covid19-community-hcp/>; British Dietetic Association: Optimising Nutrition Prescribing Specialist Group. Community Guidance-MDT. Available at: <https://www.bda.uk.com/resource/nutritional-guidance-for-primary-care-teams.html>; British Association of Parenteral and Enteral Nutrition: Malnutrition Advisory Group. Practical Guidance for Using 'MUST' to Identify Malnutrition during the COVID-19 Pandemic. Malnutrition Action Group (MAG) Update. Available at: <https://www.bapen.org.uk/pdfs/COVID-19/covid-mag-update-may-2020.pdf>.

² Nutritional considerations for primary care teams managing patients with or recovering from COVID-19. Available at: <https://www.bda.uk.com/uploads/assets/d71ad832-daf3-45b3-9ee61ea0274b3967/nutritional-guidance-for-primary-care-teams.pdf>; © BAPEN, MAG COVID-19 Update, May 2020 Practical guidance for using 'MUST' to identify malnutrition during the COVID-19 pandemic. Malnutrition Action Group (MAG) update. Available at: <https://www.bapen.org.uk/pdfs/COVID-19/covid-mag-update-may-2020.pdf>.

³ British Association of Parenteral and Enteral Nutrition: Malnutrition Advisory Group. Practical Guidance for Using 'MUST' to Identify Malnutrition during the COVID-19 Pandemic. Malnutrition Action Group (MAG) Update. Available at: <https://www.bapen.org.uk/pdfs/COVID-19/covid-mag-update-may-2020.pdf>.

времени – первые недели и даже месяцы после выписки из стационара⁴. Также указывается на необходимость адекватного поступления витаминов и минералов. Однако более полные рекомендации по нутритивной поддержке во время реабилитации в настоящее время отсутствуют.

В связи с этим возникает вопрос: какие продукты следует включать в рацион на этапе восстановительного периода? На наш взгляд, ответить на эти вопросы позволяет анализ особенностей течения и патогенеза инфекции.

Острая коронавирусная инфекция оказывает отрицательное влияние на состояние питания человека. Гипертермия и одышка, ассоциированные с данным заболеванием, сопровождаются увеличением потребности в питательных веществах и энергии. В то же время происходит снижение потребления макро- и микронутриентов из-за симптомов заболевания: потери запаха/вкуса, навязчивого кашля, одышки, усталости, а также психологических сложностей, связанных с восприятием течения болезни [1, 2]. Отрицательное влияние на показатели нутритивного статуса может оказывать проводимая медикаментозная терапия, побочным действием которой служит изменение аппетита, что сопровождается нарушением потребления питательных веществ.

Существуют объективные доказательства снижения концентрации витаминов и минералов в сыворотке крови при различных инфекционных заболеваниях. Например, показано, что содержание витаминов А, С, В2 в крови уменьшается на фоне респираторных инфекций [3–5]. К микро- и макроэлементам, концентрация которых в сыворотке крови снижается на фоне инфекции, относятся цинк, железо и медь [5, 6]. В этом отношении COVID-19 не является исключением. Потери витаминов и минералов во время острого течения COVID-19, как и при любом другом инфекционном заболевании, указывают на необходимость их компенсации на этапе реабилитации. Безусловно, это важная составляющая восстановительного реабилитационного периода. При этом следует учитывать особенности заболевания и последствия, которые характеризуются пролонгированным характером течения.

Особенности клинического течения COVID-19

Для COVID-19 типичны полиорганный характер поражения и развитие осложнений. Самыми распространенными являются острая дыхательная недостаточность, сепсис/септический шок, острое повреждение почек и сердца, также в значительном количестве случаев развиваются тромбоэмболические осложнения, неврологические нарушения и повреждение печени (табл. 1).

Причины осложнений являются предметом научных дискуссий. Среди очевидных факторов указываются гиперовоспалительные и иммунные реакции. В острой фазе течения заболевания в качестве ключевых показателей тяжести состояния оцениваются маркеры воспаления, повреждения сердечной мышцы и тромбообразования: С-реактивный белок, тропонин, Д-димер, а также показатели антитоксической функции печени по содержанию ферментов АЛТ, АСТ, ГГТ,

● Таблица 1. Осложнения при COVID-19

● Table 1. Complications in COVID-19

Осложнения	Доля госпитализированных пациентов, %
Острая дыхательная недостаточность [7]	8
Поражение сердечно-сосудистой системы [8–11]	Повреждение миокарда 20 Аритмия или сердцебиение 18,4 Стенокардия 10,2 Острый инфаркт миокарда 3,5 Острая сердечная недостаточность 2
Неврологические проявления [12, 13]	4–57 Ишемический инсульт 0,4–4,9
Тромбоэмболические осложнения [14]	Венозная тромбоэмболия 17 Тромбоз глубоких вен 12 Тромбоэмболия легочной артерии 7
Повреждение почек	10,6
Повреждение печени [15]	Повышение уровня АЛТ 26,6 Повышение уровня АСТ 37,2 Снижение уровня альбумина 45,6 Повышение уровня общего билирубина 18,2

а также функции выделительной системы, в частности почек. Оценка данных показателей рекомендуется и на этапе выздоровления пациента, особенно если на фоне улучшения самочувствия появляются новые симптомы. Не исключено, что именно воспалительная реакция служит причиной т.н. посткоронавирусного синдрома, о чем будет сказано чуть ниже. Это целесообразно учитывать при формировании рациона питания в реабилитационном периоде ввиду научно доказанного влияния отдельных компонентов и биологически активных веществ (БАВ) продуктов на воспалительные реакции в организме.

Токсическая теория COVID-19

COVID-19 – инфекционное заболевание, для которого характерны симптомы интоксикации, которые присутствуют в дебюте заболевания, во время развернутой клинической картины, а также на этапе выздоровления. Во время активного периода заболевания интоксикация обусловлена действием экзо- и эндотоксинов, в то время как в периоды выздоровления и реабилитации – эндотоксинами, образовавшимися в организме в процессе заболевания, а также в результате использования медикаментозной терапии. Синдром эндогенной интоксикации, сопутствующий многим заболеваниям и патологическим состояниям, может также определять тяжесть и прогноз COVID-19. Согласно современным представлениям, степень выраженности эндотоксемии отражает нарушение равновесия между образованием эндотоксинов в организме и возможностями систем их биологической трансформации и элиминации [16]. В начале процесса токсичны и метаболиты поступают в кровь, лимфу, интерстициальную жидкость и распространяются из очага воспаления. Если защитные системы организма в состоянии обезвредить эти вещества, клинической симптоматики может не возникнуть [17]. При декомпенсации защитных и регуляторных систем – выделительной и детоксикационной – происходит накопление эндогенных токсинов в организме [17],

⁴ Managing Adult Malnutrition. A Community Healthcare Professional Guide to the Nutritional Management of Patients during and after COVID-19 Illness. Available at: <https://www.malnutritionpathway.co.uk/covid19-community-hcp>.

что сопровождается появлением типичной клинической симптоматики.

Интересно отметить работу российских ученых из Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи И.И. Джанелидзе, которые предположили, что COVID-19 можно лечить как отравление гемолитическими ядами [18]. В статье, которую опубликовали авторы, проанализированы данные клинического течения COVID-19 и вероятные патогенетические механизмы поражений, представленные в отечественной и зарубежной литературе. Исследователи рассмотрели гипотезу о гемотоксическом свойстве SARS-CoV-2, что может объяснять мультисистемное действие. Проведена аналогия патогенеза полиорганного поражения при вирусной инфекции и при острых отравлениях гемотоксичными ядами и препаратами железа, в которых центральным звеном являются развитие метаболического ацидоза, токсический гемолиз, повышение свободного гемоглобина и ионов железа в плазме крови [18]. Гемолиз эритроцитов при острых отравлениях гемотоксичными ядами – один из ведущих механизмов развития синдрома токсической коагулопатии и гемоглобинурийного нефроза. Свободный гемоглобин, ионы Fe^{2+} , геминовые соединения способны ускорять разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, способных к активации новых цепей окисления. Свободный гемоглобин в этом отношении в разы токсичнее ионов Fe^{2+} , приводит к разрушению клеточных мембран и тотальному повреждению стенок сосудов. Транспорт свободного гемоглобина через почечные канальцы в условиях внутрисосудистого гемолиза, повышенного тромбообразования в сосудах почек и повреждения базальной мембраны, вплоть до разрыва дистальных канальцев, вызывает гемоглобинурийный нефроз [19]. Ионы Fe^{2+} в крови связываются с трансферрином. После насыщения трансферрина железом оно начинает откладываться во внутренних органах. Идущие с участием железа реакции вызывают свободнорадикальное окисление. Образующиеся активные формы кислорода повреждают ткани за счет активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). В этой ситуации неконтролируемая генерация активных форм кислорода при недостаточности компенсирующих систем приводит к оксидативному стрессу. В результате этого происходит нарушение целостности эндотелия сосудов с последующей активацией тромбоцитов и развитием нарушений в системе гемостаза [20]. На межсистемном и межорганном уровнях происходит активация калликреин-кининовой системы, коагуляции и фибринолиза и т.д. В итоге формируются клиничко-лабораторные проявления эндогенной интоксикации в виде нарушений сосудистого тонуса, капиллярной перфузии, реологических свойств крови, водного и электролитного баланса, гиповолемии, тромбозов и т.д. [17]. Также доказаны прямое отрицательное действие железа на миокард и его ингибирующее действие на тромбин, что приводит к снижению сердечного выброса и развитию коагулопатии [21]. В статье авторами из Санкт-Петербурга предложено использовать комплекс диагностических мероприятий, направленных на подтверждение гематоксического компонента при инфицировании SARS-CoV-2 и методы оценки тяжести состояния, принятые в клинической токсикологии. Учитывая опыт лечения острых отравлений, акцентируется

внимание на необходимости проведения дезинтоксикационной терапии [18]. Таким образом, принимая во внимание клиническое течение заболевания и возможные осложнения, теория токсического действия SARS-CoV-2 представляется весьма реалистичной. В этом случае могут быть объяснены не только типичные клинические проявления острого периода, но и последствия инфекции.

Посткоронавирусный синдром

В настоящий момент общепризнано, что для пациентов, перенесших COVID-19, характерны долгосрочные последствия для здоровья, которые не зависят от тяжести перенесенного заболевания. В клинической практике и научной литературе активно обсуждаются новые термины PostCOVID-19 syndrome (постковидный) или longCOVID-19, включающие различные аспекты нарушений соматического, физического, психического и ментального здоровья человека.

В декабре 2020 г. NICE/SIGN/RCGP разработали и опубликовали последнюю версию руководства по управлению долгосрочными последствиями COVID-19⁵. В рамках этого документа дано определение посткоронавирусному синдрому: «Признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции COVID-19, продолжающиеся более 12 нед. и не объясняющиеся альтернативным диагнозом». Это состояние обычно представляет собой группу симптомов, которые часто накладываются друг на друга, могут меняться с течением времени и способны влиять на любую систему организма. Пациенты с посткоронавирусным синдромом предъявляют жалобы на генерализованную боль, усталость, высокую температуру, психические проблемы и т.д.⁶

Результаты исследований показывают, что для людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, характерны такие симптомы, как слабость (40–55%) и одышка (40%), сохраняющиеся длительное время (более 12 нед.) [22]. Могут отмечаться выпадение волос (20%), нарушения внимания (26,7%), памяти (34,2%) и сна (30,8%), депрессивно-тревожные расстройства [23]. Патогенез происхождения указанных симптомов до конца неясен. Также нет эффективных способов медикаментозной коррекции. Среди возможных факторов указываются: персистирующая виремия, реинфекция, психические факторы, в частности посттравматический стресс. Можно предположить, что большинство посткоронавирусных симптомов связаны с воспалительной реакцией, типичной для этого заболевания, а также последствиями токсического действия вируса. В связи с этим представляется обоснованным использование адъювантных методов реабилитации, направленных на минимизацию этих последствий. Одним из таких методов является нутритивная поддержка.

Особенности питания на этапе реабилитации

Питание принимает участие в регуляции уровня экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов [24, 25]. Доказанной противовоспалительной активностью обладают витамины C, D, E, A, а также многие биологически активные

⁵ NICE guideline COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

⁶ Там же.

компоненты, входящие в состав фруктов, овощей, растений [25, 26].

«Пищевой индекс воспаления (DII)» – первый индекс, описанный в медицинской литературе, который анализирует воспалительные свойства диеты/питания, другими словами, оценивает взаимосвязь пищевых компонентов, процессов воспаления и окислительного стресса [26]. Критерием оценки противовоспалительного индекса служит способность продуктов/пищевых компонентов влиять на уровень С-реактивного белка (СРБ), а также провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и др.) в плазме крови.

Важным компонентом противовоспалительной диеты является высококачественный белок [27], потребность в котором, как указывалось выше, на этапе реабилитации после COVID-19 увеличивается для многих пациентов. Известно, что диета с очень низким содержанием белка может иметь негативный эффект при борьбе с инфекцией. Например, установлено, что повышенная восприимчивость к вирусам гриппа в случае белковой недостаточности связана со снижением бактерицидной функции нейтрофилов, системы комплемента и IgA [28]. Также важно учитывать, что именно потребление белка высокой биологической ценности из яиц, рыбы, нежирного мяса и сывороточного белка снижает воспалительные реакции в организме [29]. Таким образом, при разработке рациона питания для пациентов во время восстановительного периода крайне важно учитывать количество и качество поступающего белка.

Показано, что использование таких диетических компонентов, как фрукты и овощи, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), пищевые волокна, витамин Е и С, β-каротин, магний, селен, связано с более низким уровнем воспаления [27–34]. Противовоспалительной активностью обладают также фитохимические вещества, такие как полифенолы и каротиноиды, широко представленные в растительной пище [35–39]. Результаты исследований показывают, что средиземноморская диета, богатая цельными злаками, зелеными листовыми овощами, с умеренным содержанием оливкового масла ассоциируется с низким уровнем воспаления [40–46]. В то же время западный тип питания, характеризующийся значительным потреблением сахара, молочных и жареных продуктов животного происхождения, ассоциирован с более высоким уровнем воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [40–43].

Следующим важным звеном этапа реабилитации выступает устранение процессов интоксикации, которые возникли в организме в результате действия вируса и применения медикаментозной терапии. Для поддержания работы дезинтоксикационной системы организма требуется адекватное поступление антиоксидантных веществ растительного происхождения, способных подавить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ): каротинов – ликопина, β-каротина, лютеина, зеаксантина и астаксантина, аскорбиновой кислоты, токоферола (витамина Е), селена, меди, цинка, марганца, коэнзима Q10, тиолов, содержащихся в чесноке, луке и крестоцветных овощах, биофлавоноидов, силимарина, пикногенола, полифенолов, куркумина, антоцианов. Адекватное посту-

пление указанных пищевых компонентов обеспечивает правильное функционирование детоксикационных систем организма [47].

Таким образом, модификация питания должна быть ключевой частью в модуляции воспалительного процесса и детоксикации организма, что имеет критически важное значение в контексте заболевания COVID-19, которое проявляется интоксикацией и неконтролируемым воспалением. Учитывая особенности течения коронавирусной инфекции, при построении рациона питания следует принимать во внимание противовоспалительный и дезинтоксикационный потенциал компонентов продуктов. Наряду с этим, питание играет важную роль в улучшении эффективности патогенетического и симптоматического лечения.

Важным звеном, как указано выше, являются устранение последствий токсического действия вируса на организм человека в процессе лечения и постковидный период заболевания. В связи с этим использование продуктов с детоксикационными свойствами, безусловно, является обоснованным.

Анализ зарегистрированных в нашей стране специализированных диетических продуктов питания для детоксикации организма позволяет рекомендовать следующие продукты для детоксикации организма: комплексную программу питания DETOX, кисели и батончики производства компании «ЛЕОВИТ нутрио». Они являются специализированными пищевыми продуктами диетического профилактического питания для детоксикации организма, способствуют детоксикации, улучшению функций ЖКТ, антиоксидантной функции печени, моторно-эвакуаторной функции кишечника и др. Указанные продукты для детоксикации обеспечивают активность I и II фазы метаболизма токсинов и антиоксидантной защиты [47]. Специализированные продукты для диетического профилактического питания «ЛЕОВИТ DETOX» прошли расширенные клинические исследования, результаты которых показали клинически доказанную высокую детоксикационную активность [48]. Установлено улучшение функций основных органов, участвующих в детоксикации экзобиотиков и эндотоксинов. Потребление продуктов программы «ЛЕОВИТ DETOX» приводило к значимому снижению концентрации мочевины и креатинина, что говорит об ускоренном выведении образующихся в организме токсинов, продуктов обмена веществ. Установлено также снижение концентрации в крови основных ферментов, характеризующих детоксикационную активность печени (АЛТ, АСТ, ГГТ). Рацион с включением продуктов детоксикации обеспечивает снижение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, кетодиеновых карбониллов) на фоне увеличения общей антиоксидантной активности, об устойчивости к негативным воздействиям экзогенных и эндогенных факторов. Нормализация метаболических процессов, выразившаяся в значительном улучшении показателей липидного профиля и углеводного обмена, в частности в снижении концентрации в крови общего холестерина и глюкозы, также является важным результатом детоксикационной диетической терапии.

Проведенные исследования клинической эффективности применения комплексной программы питания

«ЛЕОВИТ DETOX» показали, что продукты, входящие в состав программы, обладают выраженными детоксикационными свойствами, улучшая функции основных органов и систем, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и эндотоксинов [48].

На важность реабилитации пациентов после перенесенной COVID-19 указывают многие публикации. По предварительным оценкам, количество пациентов с посткоронавирусным синдромом будет увеличиваться. Важной составляющей восстановления, безусловно, считается нутритивная поддержка, основными характеристиками которой следует считать возможность восполнения потерь витаминов и минералов, а также противовоспалительный и дезинтоксикационный потенциал. Сочетание этих факторов окажет значительную поддержку в отношении процессов выздоровления и устранения последствий новой коронавирусной инфекции.

В связи с этим *целью* настоящего исследования был анализ изменений пищевого статуса больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 и проходящих лечение на дому, а также изменений пищевого статуса в постковидный период и возможности коррекции возникающих осложнений путем изменения питания с использованием диетических продуктов лечебного и профилактического действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования было проведено анкетирование в общей сложности 283 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет, перенесших в течение 2020 г. коронавирусную инфекцию легкой и средней степени тяжести. Анкетирование проводилось в различных регионах среди лиц, работающих в Краснодаре, Москве и Мичуринске (Тамбовская область). При этом анализировались состояние пищевого поведения и пищевые пристрастия, а также симптомы заболевания в течение двух- и четырехнедельного периода от начала заболевания.

Заболевание, как показало проведенное анкетирование и отмечалось пациентами, протекает условно двухстадийно и характеризуется разной интенсивностью симптомов:

1-я – стадия развития заболевания, обычно продолжающаяся в течение первой недели от начала заболевания (фаза 1),

2-я – стадия реконвалесценции, протекающая обычно в течение второй недели от начала заболевания (фаза 2).

Для оценки эффективности нутритивной поддержки в период заболевания и в восстановительный период 36 работающих лиц (основная группа) обоего пола, перенесших коронавирусную инфекцию легкой и средней степени тяжести, принимали ежедневно сразу после постановки диагноза COVID-19 специализированный продукт диетического профилактического питания «Кисель детоксикационный ЛЕОВИТ DETOX» на протяжении всего периода болезни ежедневно утром и в течение 2 нед. после закрытия больничного листа и выхода на работу. Всем больным этой группы были даны стандартные рекомендации по диетическому питанию.

Состав диетического продукта для детоксикации представлен высокоактивными компонентами, обладающими выраженными детоксикационными, противовоспалительными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Так, кисель детоксикационный «ЛЕОВИТ DETOX» содержит таурин, витамины (С, Е, РР, А, В2, В6), кофеин, L-цистин, янтарную кислоту, экстракты зеленого чая и лимонника, куркуму, цинк, селен, марганец, расторопшу, лопух, одуванчик, яблоко, рябину черноплодную и чернику, свеклу, овес.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Величину статистической значимости определяли как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анкетировании приняли участие 283 лиц обоего пола в возрасте старше 18 лет. Возрастная характеристика представлена в *табл. 2* и *3*.

Анкетирование показало значительное изменение режима питания, пищевых пристрастий у больных во время заболевания. Вследствие нарушения аппетита отмечено изменение числа основных приемов пищи и привычных перекусов (*рис. 1, 2*).

Анализ показателей анкеты показал, что до заболевания у значительной части анкетированных (90%) в течение дня было 3 и более основных приемов пищи (*рис. 3*). Во время болезни в связи с нарушением аппетита число основных приемов пищи уменьшилось у 40% лиц и только у 4% этот показатель увеличился (*рис. 4*).

Также в этот период изменилось и число перекусов. До заболевания значительная часть анкетированных (77%) указала на 1–2 перекуса в течение дня (*рис. 5*). Во время болезни число перекусов у 30% снизилось и только у 7,7% отмечен рост их количества (*рис. 6*). Анализ данных анкетирования показал, что снижение числа перекусов и основного приема пищи отмечено в основном у лиц с легким течением коронавирусной инфекции.

В последующем был проведен анализ симптоматики заболевания в период как самого заболевания, так и после выздоровления (в течение двух недель после выздоровления), что было обосновано имеющимися литературными данными о развитии постковидных осложнений.

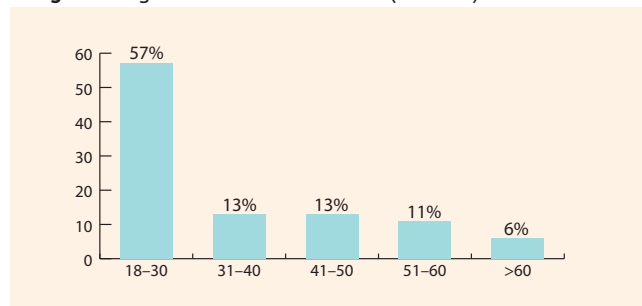
Так, в *табл. 2* представлены данные о динамике развития симптомов заболевания в его различные фазы.

Анализ анкет показал, что у лиц с легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции выявляется широкий спектр симптомов. Особо часто на первом этапе заболевания возникали такие симптомы, как слабость, колебания температуры, головные боли, нарушение обоняния и вкуса и др. На втором этапе наблюдалось снижение практически всех основных симптомов заболевания (*табл. 1*). При этом симптоматика в группе лиц, получавших диетическое питание (основная группа), и лиц, не получавших его дополнительно (группа сравнения) на начальном этапе (фаза 1) исследования, была достаточно сходна. Однако в период реконвалесценции (фаза 2) частота развития симптомов, характерных для интоксикации (сла-

бость, колебания температуры, повышенная потливость, головные боли и др.), была меньше в основной группе лиц. Это свидетельствует о детоксикационных эффектах исследованного специализированного диетического продукта питания.

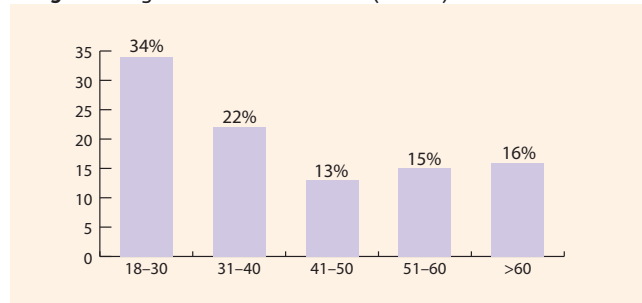
● **Рисунок 1.** Возраст обследованных лиц женского пола (n = 177)

● **Figure 1.** Age of examined females (n = 177)



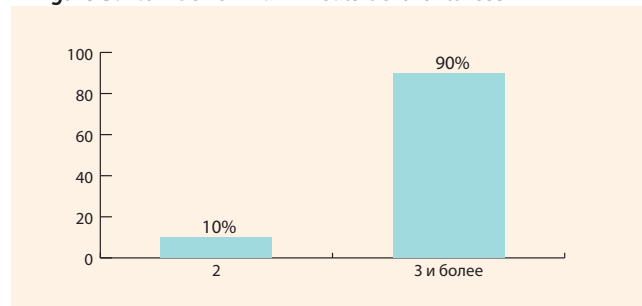
● **Рисунок 2.** Возраст обследованных лиц мужского пола (n = 70)

● **Figure 2.** Age of examined males (n = 70)



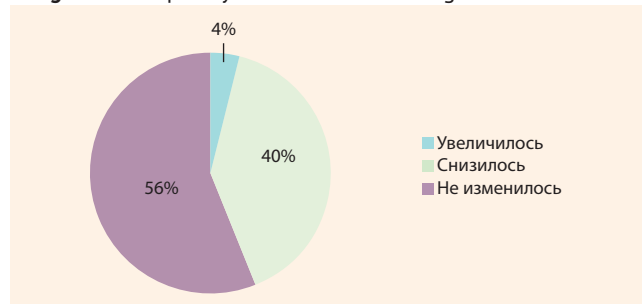
● **Рисунок 3.** Количество основных приемов пищи до болезни

● **Figure 3.** Number of main meals before illness



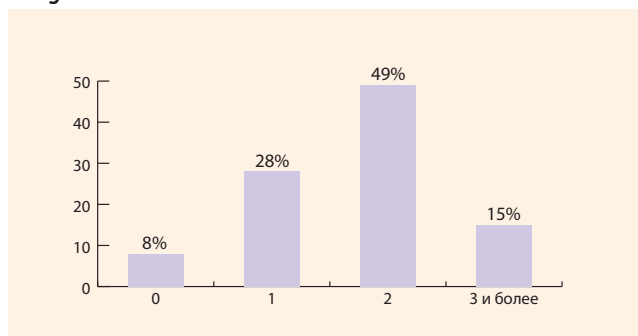
● **Рисунок 4.** Частота основных приемов пищи во время болезни

● **Figure 4.** Frequency of main meals during illness



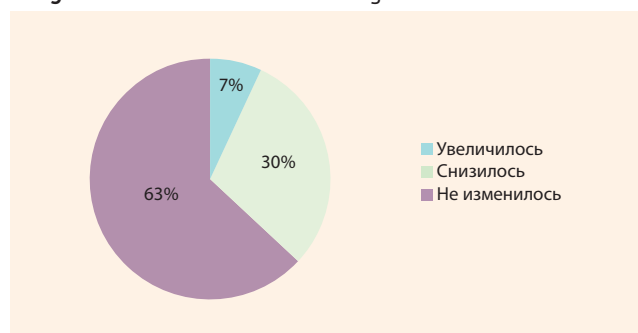
● **Рисунок 5.** Количество перекусов до болезни

● **Figure 5.** Number of snacks before illness



● **Рисунок 6.** Количество перекусов во время болезни

● **Figure 6.** Number of snacks during illness



Учитывая предыдущие данные о высокой степени интоксикации у пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией, отрицательно влияющей в постковидном периоде на состояние здоровья лиц, перенесших вирусное инфицирование, нами в последующих исследованиях было продолжено анкетирование 36 работающих лиц, которые не только на протяжении заболевания, но и в течение последующих 2 нед. после закрытия больничного листа получали дополнительную нутритивную поддержку в виде ежедневного приема продукта «Кисель детоксикационный ЛЕОВИТ DETOX».

Исследование показало, что при месячном применении нутритивной поддержки диетическим лечебно-профилактическим продуктом питания пациенты отмечали значительное снижение слабости и утомляемости, стали исчезать колебания температуры, страхи, тревожность, мнительность и другие симптомы, указанные в *табл. 2*. Вместе с тем следует отметить, что интоксикация – процесс достаточно длительный и требует более длительного применения продуктов детоксикации (не менее 3–6 мес.) после перенесенного заболевания, что не только снижает тяжесть осложнений, но и способствует более быстрому восстановлению организма.

Таким образом, применение нутритивной поддержки больных специализированными продуктами диетического профилактического питания, обладающего клинически доказанной детоксикационной активностью, не только является эффективным методом облегчения течения коронавирусной инфекции, но и способствует профилактике осложнений заболевания и более активному снижению частоты и активности клинически значимых симптомов в постковидный период.

● **Таблица 2.** Частота развития симптомов у больных (в %), инфицированных COVID-19 (n = 247) в различные периоды заболевания

● **Table 2.** The incidence of symptoms in patients (%) infected with COVID-19 (n = 247) at different stages of the disease

Симптомы	I этап		II этап	
	Основная группа (n = 36)	Группа сравнения (n = 247)	Основная группа (n = 36)	Группа сравнения (n = 247)
Слабость	93	86	52	64
Колебания температуры	79	79	62	79
Повышенная потливость	36	38	20	57
Головные боли	71	67	29	36
Нарушение обоняния и ощущения вкуса	36	47	27	34
Сухость, боли в горле	33	50	0	0
Сухость, заложенность носа	29	45	0	0
Кашель	43	45	37	43
Тошнота/рвота	7	21	8	12
Запор	0	17	0	7
Одышка	0	0	21	28
Сердечно-сосудистые нарушения (повышение АД, боли в сердце и др.)	0	0	5	11
Боли в животе	0	0	0	7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анкетирование больных, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой и средней форме, показало изменение пищевого поведения (частоты основных приемов пищи и перекусов), а также значительное разнообразие симптомов, среди которых наиболее значимы слабость, колебания температуры, головные боли, нарушение обоняния и вкуса, страхи и мнительность и др.

Несмотря на частичное снижение частоты развития симптомов в процессе лечения в домашних условиях (в период реконвалесценции), на протяжении длительного периода времени сохраняется ряд симптомов, развиваются в т.ч. и постковидные осложнения. Интоксикация организма больных, перенесших коронавирусную инфекцию, – важнейший процесс, осложняющий течение заболевания, вызванного COVID-19-вирусом, требующий не только стандартных лечебно-профилактических мероприятий, которые достаточно эффективно могут осуществляться в условиях стационарного лечения, включая нутритивную поддержку. В домашних же

● **Таблица 3.** Изменение симптоматики заболевания у пациентов (n = 36) через две недели после выздоровления

● **Table 3.** Changes in disease symptoms in patients (n = 36) two weeks after recovery

Симптомы	Во время болезни	Через 2 нед. после болезни
Слабость (утомляемость)	52	16
Колебание температуры (температура приходит в норму)	62	8
Головные боли	29	3
Страхи, тревожность, мнительность	нет информации	8
Нарушение обоняния и ощущения вкуса	27	14
Тошнота/рвота	8	0
Повышенная потливость	20	5
Кашель	37	8
Сухость, заложенность носа	14	0
Одышка	21	6
Мышечная слабость	нет информации	4
Снижение выносливости	нет информации	10
Сердечно-сосудистые нарушения (повышение АД, боли в сердце и др.)	5	2

условиях многие стандартные подходы к профилактике осложнений, особенно обусловленных интоксикацией, часто затруднительны. В связи с этим ключевым фактором как для лечения заболевания, так и предупреждения развития осложнений в домашних условиях после выздоровления является эффективная дезинтоксикационная нутритивная поддержка.

Проведенные исследования по нутритивной поддержке с применением продукта специализированного диетического профилактического питания «Кисель детоксикационный ЛЕОВИТ DETOX», показавшего высокую эффективность не только при заболевании, но и в постковидный период, подтверждают тезис о необходимости нутритивной поддержки продуктами детоксикации при коронавирусном инфицировании. Необходимо отметить, что длительность восстановления организма после эндогенной интоксикации при коронавирусной инфекции, частое возникновение постковидной симптоматики обуславливает целесообразность длительного (не менее 3–6 мес.) – после выписки из стационара или самостоятельного излечения – применения специализированного продукта диетического лечебного и профилактического питания «Кисель детоксикационный ЛЕОВИТ DETOX», что будет способствовать полноценной и более быстрой реабилитации лиц, перенесших коронавирусную инфекцию.



Поступила / Received 16.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2021
Принята в печать / Accepted 05.03.2021

- Filippo L, Lorenzo R, D'Amico M, Sofia V, Roveri L, Mele R. et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2020;50:261–5614(20):30589–30596. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.043.
- Barazzoni R, Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
- Sanson G, Bertocchi L., Dal Bo E., Di Pasquale C.L., Zanetti M. Identifying reliable predictors of protein-energy malnutrition in hospitalized frail older adults: A prospective longitudinal study. *Int J Nurs Stud*. 2018;82: 40–48. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2018.03.007.
- Hunter J.V., Goerner L. Infections. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:1173–1198. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00061-2.
- De Riccardis L., Buccolieri A., Muci M., Pitotti E., De Robertis F., Trianni G. et al. Copper and ceruloplasmin dyshomeostasis in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis subjects. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1864 (5 Pt A):1828–1838. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.03.007.
- Chaturvedi U.C., Shrivastava R., Upreti R.K. Viral infections and trace elements: a complex interaction. *Cur Sci*. 2004;87(10):1536–1554. Available at: https://www.currentscience.ac.in/cs/Downloads/article_id_087_11_1536_1554_0.pdf.
- Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Prasitlumkum N., Chokesuwattanasuk R., Thongprayoon C., Bathini T., Vailabhajosyula S., Cheungpasitporn W. Incidence of myocardial injury in COVID-19-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Diseases*. 2020;8(4):40. doi: 10.3390/diseases8040040.
- Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- Singh S., Desai R., Gandhi Z., Fong H.K., Doreswamy S., Desai V. et al. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:2102–2108. doi: 10.1007/s42399-020-00557-w.
- Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J., Wang F.X., Wu W.B., Li J.X. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020;48(5):773–777. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.
- McNeary L., Maltzer S., Verduzco-Gutierrez M. Navigating coronavirus disease 2019 (COVID-19) in psychiatry: a CAN report for inpatient rehabilitation facilities. *PM R*. 2020;12(5):512–515. doi: 10.1002/pmrj.12369.
- Chang M.C., Park D. How should rehabilitative departments of hospitals prepare for coronavirus disease 2019? *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(6):475–476. doi: 10.1097/PHM.0000000000001428.
- Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P., Muriel A., Bickdeli B., Ruiz-Artacho P. et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020;159(3):1182–1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005.
- Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Hepatic manifestations and complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):72–74. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.043.
- Афанасьева А.Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разного возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004;(6):11–13.
- Виткина Т.И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014;(56):70–72. Режим доступа: http://hmes-journal.narod.ru/HMES56-2014/hmes_56-2014-art-24.pdf.
- Лодягин А.Н., Бытоцких Б.В., Шкалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз – цели патогенетического лечения патологии при COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):25–30. doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-25–30.
- Лужникова Е.А. (ред.). *Медицинская токсикология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 928 с. Режим доступа: <https://doc-player.ru/51854183-Medicinskaya-toksikologiya.html>.
- Савченко Р.П. Влияние окислительного «стресса» на функциональную активность тромбоцитов у больных с почечной патологией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005;(10):72.
- Котенко К.В. (ред.). *Экстренная медицинская помощь при отравлениях*. М.: Практика; 2010. 1440 с.
- Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2020;76(4):399–401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
- Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
- Ran L., Zhao W., Wang J., Wang H., Zhao Y., Tseng Y., Bu H. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2018;1837634. doi: 10.1155/2018/1837634.
- Yang F., Zhang Y., Tariq A., Jiang X., Ahmed Z., Zhihao Z. et al. Food as medicine: A possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). *Phytother Res*. 2020;34(12):3124–3136. doi: 10.1002/ptr.6770.
- Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G., Hussey J.R., Hebert J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689–1696. doi: 10.1017/S1368980013002115.
- O'Keefe J.H., Gheewala N.M., O'Keefe J.O. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):249–255. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.016.
- Osman A. Protein Energy Malnutrition and Susceptibility to Viral Infections as Zika and Influenza Viruses. *J Nutr Food Sci*. 2016;6:3. doi: 10.4172/2155–9600.1000489.
- Arora S.K., McFarlane S.I. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:16. doi: 10.1186/1743-7075-2-16.
- King D.E., Egan B.M., Woolson R.F., Mainous A.G. 3rd, Al-Solaiman Y., Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med*. 2007;167(5):502–506. doi: 10.1001/archinte.167.5.502.
- Poudel-Tandukar K., Chandyo R.K. Dietary B Vitamins and Serum C-Reactive Protein in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection: The Positive Living With HIV (POLH) Study. *Food Nutr Bull*. 2016;37(4):517–528. doi: 10.1177/0379572116657268.
- Ma Y., Griffith J.A., Chasan-Taber L., Olendzki B.C., Jackson E., Stanek E.J. III et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):760–766. doi: 10.1093/ajcn/83.4.760.
- Van Herpen-Broekmans W.M.R., Kloppe-Ketelaars I.A.A., Bots M.L., Kluft C., Princen H., Hendriks H.F.J. et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(10):915–921. Available at: <https://www.jstor.org/stable/3582671?seq=1>.
- Uprichard J.E., Sutherland W.H., Mann J.I. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(6):733–738. doi: 10.2337/diacare.23.6.733.
- Devaraj S., Jialal I. Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radic Biol Med*. 2000;2(8):790–792. doi: 10.1016/S0891-5849(00)00420-2.
- Murphy R.T., Foley J.B., Tome M.T., Mulvihill N.T., Murphy A., McCarroll N. et al. Vitamin E modulation of C-reactive protein in smokers with acute coronary syndromes. *Free Radic Biol Med*. 2004;36(8):959–965. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.018.
- Erlinger T.P., Guallar E., Miller E.R. 3rd, Stolzenberg Solomon R., Appel L.J. Relationship between systemic markers of inflammation and serum beta-carotene levels. *Arch Intern Med*. 2001;161(15):1903–1908. doi: 10.1001/archinte.161.15.1903.
- Kritchevsky S.B., Bush A.J., Pahor M., Gross M.D. Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 2000;152(11):1065–1071. doi: 10.1093/aje/152.11.1065.
- Khan N., Khymenets O., Urpi-Sarda M., Tulipani S., Garcia-Aloy M., Monagas M. et al. Cocoa polyphenols and inflammatory markers of cardiovascular disease. *Nutrients*. 2014;6(2):844–880. doi: 10.3390/nu6020844.
- King D.E., Egan B.M., Geesey M.E. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol*. 2003;92(11):1335–1339. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.08.020.
- Esmailzadeh A., Kimiagar M., Mehrabi Y., Azadbakht L., Hu F.B., Willett W.C. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr*. 2007;137(4):992–998. doi: 10.1093/jn/137.4.992.
- Aeberli I., Gerber P.A., Hochuli M., Kohler S., Haile S.R., Gouni-Berthold I. et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):479–485. doi: 10.3945/ajcn.111.013540.
- Chrysoschoou C., Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Das U.N., Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):152–158. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.039.
- Esposito K., Marfella R., Ciotola M., Di Palo C., Giugliano F., Giugliano G. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440–1446. doi: 10.1001/jama.292.12.1440.

References

45. Estruch R., Martínez-González M.A., Corella D., Salas-Salvadó J., Ruiz-Gutiérrez V., Covas M.I. et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):1–11. doi: 10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004.
46. Serrano-Martínez M., Palacios M., Martínez-Losa E., Lezaun R., Maravi C., Prado M. et al. A Mediterranean dietary style influences TNF- α and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr.* 2005;44(6):348–354. doi: 10.1007/s00394-004-0532-9.
47. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. *Детоксикационное питание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421451.html>.
48. Пилат Т.Л., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М., Бессонов В.В., Анварул Н.А., Ханферьян Р.А. Исследование эффективности детоксицирующего влияния комплексной программы питания DETOX на функциональные показатели организма. *Терапия*. 2020;(2):156–163. doi: 10.18565/therapy.2020.2.156-163.
1. Filippo L., Lorenzo R., D'Amico M., Sofia V., Roveri L., Mele R. et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clin Nutr.* 2020;50:261–5614(20):30589–30596. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.043.
2. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
3. Sanson G., Bertocchi L., Dal Bo E., Di Pasquale C.L., Zanetti M. Identifying reliable predictors of protein-energy malnutrition in hospitalized frail older adults: A prospective longitudinal study. *Int J Nurs Stud.* 2018;82:40–48. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2018.03.007.
4. Hunter J.V., Goerner L. Infections. *Handb Clin Neurol.* 2016;136:1173–1198. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00061-2.
5. De Riccardis L., Buccolieri A., Muci M., Pitotti E., De Robertis F., Trianni G. et al. Copper and ceruloplasmin dyshomeostasis in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis subjects. *Biochim Biophys Acta.* 2018;1864(5 Pt A):1828–1838. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.03.007.
6. Chaturvedi U.C., Shrivastava R., Upreti R.K. Viral infections and trace elements: a complex interaction. *Cur Sci.* 2004;87(10):1536–1554. Available at: https://www.currentscience.ac.in/cs/Downloads/article_id_087_11_1536_1554_0.pdf.
7. Chaturvedi U.C., Shrivastava R., Upreti R.K. Viral infections and trace elements: a complex interaction. *Cur Sci.* 2004;87(10):1536–1554. Available at: https://currentscience.ac.in/cs/Downloads/article_id_087_11_1536_1554_0.pdf.
8. Prasitlunkum N., Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C., Bathini T., Vallabhajosyula S., Cheungpasitporn W. Incidence of myocardial injury in COVID-19-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Diseases.* 2020;8(4):40. doi: 10.3390/diseases8040040.
9. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819–824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
10. Singh S., Desai R., Gandhi Z., Fong H.K., Dorewamy S., Desai V. et al. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:2102–2108. doi: 10.1007/s42399-020-00557-w.
11. Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J., Wang F.X., Wu W.B., Li J.X. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773–777. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.
12. McNeary L., Maltzer S., Verdusco-Gutiérrez M. Navigating coronavirus disease 2019 (COVID-19) in psychiatry: a CAN report for inpatient rehabilitation facilities. *PM R.* 2020;12(5):512–515. doi: 10.1002/pmrj.12369.
13. Chang M.C., Park D. How should rehabilitative departments of hospitals prepare for coronavirus disease 2019? *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(6):475–476. doi: 10.1097/PHM.0000000000001428.
14. Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P., Muriel A., Bickdeli B., Ruiz-Artacho P. et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2020;159(3):1182–1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005.
15. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Hepatic manifestations and complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(3):72–74. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.043.
16. Afanaseva A.N. Comparative assessment of the endogenous intoxication level in persons of different ages. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2004;(6):11–13. (In Russ.).
17. Vitkina T.I. Middle molecular substances in assessing the level of endogenous ation chronic nonobstructive bronchitis. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical ecology. Science.* 2014;(56):70–72. (In Russ.). Available at: http://hmes-journal.narod.ru/HMES56-2014/hmes_56-2014-art-24.pdf.
18. Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shikalova I.A., Voznyuk I.A. Acidosis and toxic hemolysis – goals of path genetic treatment of polyorgan pathology in COVID-19. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020;97(3):25–30. (In Russ.). doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30.
19. Luzhnikova E.A. (ed). *Medical toxicology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 928 p. (In Russ.). Available at: <https://docplayer.ru/51854183-Meditsinskaya-toksikologiya.html>.
20. Savchenko R.P. Influence of oxidative "stress" on the platelet functional activity in patients with renal pathology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2005;(10):72. (In Russ.).
21. Kotenko K.V. (ed). *Emergency medical care for poisoning*. Moscow: Praktika; 2010. 1440 p. (In Russ.).
22. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2020;76(4):399–401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
23. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
24. Ran L., Zhao W., Wang J., Wang H., Zhao Y., Tseng Y., Bu H. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1837634. doi: 10.1155/2018/1837634.
25. Yang F., Zhang Y., Tariq A., Jiang X., Ahmed Z., Zhihao Z. et al. Food as medicine: A possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). *Phytother Res.* 2020;34(12):3124–3136. doi: 10.1002/ptr.6770.
26. Shivappa N., Steck S.E., Hurler T.G., Hussey J.R., Hebert J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689–1696. doi: 10.1017/S1368980013002115.
27. O'Keefe J.H., Gheewala N.M., O'Keefe J.O. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):249–255. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.016.
28. Osman A. Protein Energy Malnutrition and Susceptibility to Viral Infections as Zika and Influenza Viruses. *J Nutr Food Sci.* 2016;6:3. doi: 10.4172/2155-9600.1000489.
29. Arora S.K., McFarlane S.I. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2:16. doi: 10.1186/1743-7075-2-16.
30. King D.E., Egan B.M., Woolson R.F., Mainous A.G. 3rd, Al-Solaiman Y., Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med.* 2007;167(5):502–506. doi: 10.1001/archinte.167.5.502.
31. Poudel-Tandukar K., Chandoy R.K. Dietary B Vitamins and Serum C-Reactive Protein in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection: The Positive Living With HIV (POLH) Study. *Food Nutr Bull.* 2016;37(4):517–528. doi: 10.1177/0379572116657268.
32. Ma Y., Griffith J.A., Chasan-Taber L., Olendzki B.C., Jackson E., Stanek E.J. III et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):760–766. doi: 10.1093/ajcn/83.4.760.
33. Van Herpen-Broekmans W.M. R., Kloppe-Ketelaars I.A. A., Bots M.L., Kluit C., Princen H., Hendriks H.F.J. et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(10): 915–921. Available at: <https://www.jstor.org/stable/3582671?seq=1>.
34. Uprichard J.E., Sutherland W.H., Mann J.I. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(6):733–738. doi: 10.2337/diacare.23.6.733.
35. Devaraj S., Jialal I. Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radic Biol Med.* 2000;2(8):790–792. doi: 10.1016/S0891-5849(00)00420-2.
36. Murphy R.T., Foley J.B., Tome M.T., Mulvihill N.T., Murphy A., McCarroll N. et al. Vitamin E modulation of C-reactive protein in smokers with acute coronary syndromes. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(8):959–965. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.018.
37. Erlinger T.P., Guallar E., Miller E.R. 3rd, Stolzenberg Solomon R., Appel L.J. Relationship between systemic markers of inflammation and serum beta-carotene levels. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1903–1908. doi: 10.1001/archinte.161.15.1903.
38. Kritchevsky S.B., Bush A.J., Pahor M., Gross M.D. Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 2000;152(11):1065–1071. doi: 10.1093/aje/152.11.1065.
39. Khan N., Khymenets O., Urpi-Sarda M., Tulipani S., Garcia-Aloy M., Monagas M. et al. Cocoa polyphenols and inflammatory markers of cardiovascular disease. *Nutrients.* 2014;6(2):844–880. doi: 10.3390/nu6020844.
40. King D.E., Egan B.M., Geesey M.E. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1335–1339. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.08.020.

41. Esmailzadeh A., Kimiagar M., Mehrabi Y., Azadbakht L., Hu F.B., Willett W.C. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr.* 2007;137(4):992–998. doi: 10.1093/jn/137.4.992.
42. Aeberli I., Gerber P.A., Hochuli M., Kohler S., Haile S.R., Gouni-Berthold I. et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):479–485. doi: 10.3945/ajcn.111.013540.
43. Chrysoshoou C., Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Das U.N., Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):152–158. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.039.
44. Esposito K., Marfella R., Ciotola M., Di Palo C., Giugliano F., Giugliano G. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA.* 2004;292(12):1440–1446. doi: 10.1001/jama.292.12.1440.
45. Estruch R., Martinez-Gonzalez M.A., Corella D., Salas-Salvado J., Ruiz-Gutiérrez V., Covas M.I. et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):1–11. doi: 10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004.
46. Serrano-Martinez M., Palacios M., Martinez-Losa E., Lezaun R., Maravi C., Prado M. et al. A Mediterranean dietary style influences TNF-alpha and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr.* 2005;44(6):348–354. doi: 10.1007/s00394-004-0532-9.
47. Pilat T.L., Kuz'mina L. P., Izmerova N.I. *Detox diet.* Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 688 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421451.html>.
48. Pilat T.L., Bezrukavnikova L.M., Kolyaskina M.M., Bessonov V.V., Anvarul N.A., Khanferyan R.A. Study of effectiveness of detoxing impact of the complex detox nutrition program on functional parameters of the organism. *Terapiya.* 2020;(2):156–163. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.2.156-163.

Информация об авторах:

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; ORCID: 0000-0002-5930-8849; tpilat@leovit.ru

Алексеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350000, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; 2423142@gmail.com

Крутова Виктория Александровна, д.м.н., проректор по лечебной работе и последипломному обучению, главный врач клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350000, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Акимов Михаил Юрьевич, директор, Федеральный научный центр имени И.В. Мичурина; 393760, Россия, Мичуринск, ул. Мичурина, д. 30; info@fnc-mich.ru

Радыш Иван Васильевич, д.м.н., профессор, первый заместитель – заместитель директора по учебной работе, заведующий кафедрой управления сестринской деятельностью Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0003-0939-6411; radysh-iv@rudn.ru

Умнова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший преподаватель кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; 2109utn@gmail.com

Истомин Александр Викторович, главный научный сотрудник, Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана; 141014, Россия, Мытищи, ул. Семашко, д. 2; erisman-istomin@yandex.ru

Гордеева Елена Анатольевна, к.м.н., Медицинский советник, «ЛЕОВИТ нутрио»; 127410, Россия, Москва, ул. Поморская, д. 33; EAGordeeva@leovit.ru

Коростелева Маргарита Михайловна, к.м.н., доцент кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0002-2279-648X; korostel@bk.ru

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор, профессор кафедры управления сестринской деятельностью, профессор кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0003-1178-7534; khanfer1949@gmail.com

Information about the author:

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Associate, Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonnyy Prospect, Moscow, 105275, Russia; ORCID: 0000-0002-5930-8849; tpilat@leovit.ru

Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; 2423142@gmail.com

Viktoriia A. Krutova, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Clinical Work and Post-Graduate Studies, Clinic Chief Executive Officer, Kuban State Medical University; 4, Sedina St., Krasnodar, 350000, Russia

Mikhail Yu. Akimov, Director, Michurin Federal Scientific Centre; 30, Michurin St., Michurinsk, 393760, Russia; info@fnc-mich.ru

Ivan V. Radysh, Dr. Sci. (Med.), Professor, First Deputy – Deputy Director for Studies, Head of Department of Nursing Care Management, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ORCID: 0000-0003-0939-6411; radysh-iv@rudn.ru

Tatyana N. Umnova, Cand. Sci. (Med.), Professor, Senior Lecturer of Department of Nursing Care Management, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; 2109utn@gmail.com

Aleksandr V. Istomin, Leading Research Associate, F.F. Erisman Federal Scientific Center for Hygiene; 2, Semashko St., Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russia; erisman-istomin@yandex.ru

Elena A. Gordeeva, Cand. Sci. (Med.), Medical Advisor, LEOVIT nutrio; 33, Pomorskaya St., Moscow, 127410, Russia; EAGordeeva@leovit.ru

Margarita M. Korosteleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Nursing Care Management, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ORCID: 0000-0002-2279-648X; korostel@bk.ru

Roman A. Khanferyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Nursing Care Management, Professor of Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ORCID: 0000-0003-1178-7534; khanfer1949@gmail.com

Локальная противовоспалительная терапия при остеоартрите у пациентов с высокой коморбидностью

И.Г. Красивина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов², ORCID: 0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Остеоартрит является широко распространенным заболеванием, ведущий симптом которого – боль в нагрузочных суставах, а частота встречаемости увеличивается с возрастом. Многие пациенты с ОА имеют несколько сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время различаются подходы к лечению ОА с коморбидностью и без таковой. В частности, при ОА с высокой коморбидностью не рекомендовано применение пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов. В обзоре литературы обсуждается перспективность и популярность применения локальных форм НПВП, объясняющаяся их сопоставимой анальгетической эффективностью с пероральными препаратами и при этом меньшим риском нежелательных явлений. Анализируются данные о трансдермальных формах диклофенака, которые могут обеспечивать по крайней мере эквивалентную пероральным препаратам анальгезию, улучшение физических функций и уменьшение скованности при ОА кистей и коленных суставов, но при этом обладают более благоприятным профилем безопасности. Такая особенность топических НПВП позволяет рассматривать их как эффективный вариант терапии 1-й линии, особенно у пожилых пациентов и лиц с тяжелой коморбидностью. Лекарственные препараты для местного применения, содержащие в качестве основного действующего вещества диклофенак, популярны как среди пациентов, так и среди врачей, а их использование имеет обширную доказательную базу. Этилендиаминовая соль диклофенака имеет преимущества перед натриевой солью по своим проникающим свойствам, а форма эмульсионного геля, содержащего гидрофобную фазу, замедляющую высыхание нанесенной на кожу субстанции, обеспечивает удобство применения и улучшает потребительские свойства средств для локальной противовоспалительной терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, топические НПВП, диклофенак, коморбидность, диклофенака этилендиамин

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Локальная противовоспалительная терапия при остеоартрите у пациентов с высокой коморбидностью. *Медицинский совет*. 2021;(4):155–162. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-155-162.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local anti-inflammatory therapy for osteoarthritis with high comorbidity

Irina G. Krasivina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov², ORCID: 0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a widespread disease, the leading symptom of which is pain in the load-bearing joints, and the incidence increases with age. Many patients with OA have several comorbidities, such as arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, gastric and duodenal ulcers. Currently, there are different approaches to the treatment of OA with and without comorbidity. In particular, oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are not recommended for OA with high comorbidity. The literature review discusses the prospects and popularity of the use of local forms of NSAIDs associated with their equal analgesic efficacy relative to oral drugs, but with a smaller number of adverse events. Data on transcutaneous forms of diclofenac are analyzed, which can provide at least oral equivalent analgesia, improved physical function and reduced stiffness in osteoarthritis of the hands and knee joints, while showing fewer systemic adverse events. This feature of topical NSAIDs allows them to be considered as an effective first-line treatment option, especially in elderly patients and those with severe comorbidity. Topical medications containing diclofenac as the main active ingredient are popular among both patients and doctors, and their use has an extensive evidence base. Diclofenac ethylenediamine salt has advantages over sodium salt

in its penetrating properties, and the form of an emulsion gel containing a hydrophobic phase that slows down the drying of the substance applied to the skin provides ease of use and improves the consumer properties of agents for local anti-inflammatory therapy of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, topical NSAIDs, diclofenac, comorbidity, diclofenac ethylenediamine

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Local anti-inflammatory therapy for osteoarthritis with high comorbidity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):155–162. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-155-162.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) на сегодняшний день многими авторами рассматривается не просто как нарушение морфофункционального состояния суставов, а как заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, при котором развиваются метаболические расстройства, способствующие возникновению и прогрессированию системного патологического процесса [1, 2].

ОА занимает 13–26,9% в структуре заболеваний костно-мышечной системы (КМС), располагаясь на лидирующих позициях распространенности многие десятилетия [3–6], при этом часто сочетается с хроническими неинфекционными заболеваниями из круга метаболического синдрома, которые имеют тенденцию накапливаться с возрастом.

С 2014 г. OARSI предложено выделять фенотипические типы ОА (т.е. вариант ОА с определенным набором клинических признаков):

1. По количеству пораженных суставов:
 - ОА коленных суставов;
 - генерализованный ОА.
2. По наличию коморбидных состояний:
 - ОА без коморбидности;
 - ОА с коморбидностью:
 - умеренный коморбидный риск (пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ) и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе);
 - высокий коморбидный риск (перенесенный инфаркт миокарда и/или мозга, хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кровотечения из острых эрозий и язв слизистой оболочки ЖКТ) [7, 8].

По данным Федеральной службы государственной статистики, в настоящее время отмечается значительный рост болезней «старения», в частности, в период 2010–2018 гг. количество страдающих болезнями КМС и соединительной ткани увеличилось в 1,07 раза (2010 г. – 18 306,2 тыс., 2018 г. – 19 611,6 тыс. человек), СД – в 1,44 раза (2010 г. – 3 378,0 тыс., 2018 г. – 4 880,6 тыс.), ожирением – в 1,74 раза (2010 г. – 1 161,7 тыс., 2018 г. – 2 026,7 тыс.), АГ – в 1,37 раза (2010 г. – 11 787,2 тыс., 2018 г. – 16 157,2 тыс.). В 2018 г. уровень первичной заболеваемости болезнями КМС (2 984,7 на 100 тыс. населения) превышал данный показатель над болезнями, сопровождающимися

повышенным артериальным давлением, в 2,9 раза (1 047,9 на 100 тыс. населения), эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ – в 2,3 раза (1 312,2 на 100 тыс. населения), язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки – в 41,5 раза (1 047,9 на 100 тыс. населения). В структуре общей заболеваемости в 2018 г. болезни системы кровообращения составляли 15,2%, эндокринной системы – 5,1%, органов пищеварения – 7,0%, КМС – 8,2%. По числу дней нетрудоспособности заболеваемость при болезнях КМС превышает данный показатель над ССЗ (в 2014 г. – в 1,35 раза, в 2013 г. – в 1,3 раза, в 2012 г. – в 1,28 раза) [9, 10]. Общие экономические потери, связанные с заболеваемостью ОА в 2002 г. в Санкт-Петербурге, составили 3,3–6,1% всего бюджета территориального фонда ОМС города. Причем только по первичным случаям ОА недополучение общественного продукта было не менее 2,75 млн руб. в год, расходы на оплату больничных листов – в среднем в 5,26 млн руб. в год, общая сумма расходов на госпитализацию больных ОА – 8,6–20,2 млн руб. в год [11]. Расходы на одного больного ОА в год для работающих граждан-неинвалидов составили 178 300,9 руб., неработающих инвалидов – 1 211 185,8 руб. [12]. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №900н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “Ревматология”» первичная медико-санитарная помощь больным ОА мелких и средних суставов, а также ОА крупных суставов без синовита, не нуждающимся в эндопротезировании, оказывается врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) после консультации врача-ревматолога. Показания для консультации ревматолога при первичном обращении в поликлинику: более месяца существующий синовит; подозрение на воспалительные заболевания суставов или системные заболевания соединительной ткани (длительное припухание сустава, повышенная СОЭ, высокий уровень СРБ); положительный симптом сжатия кистей и/или стоп (при сжатии кисти или стопы возникает резкая боль) [13]. Диспансерное наблюдение больных с АГ, преддиабетом, СД, язвенной болезнью желудка, ГЭРБ также возложено на участкового врача-терапевта в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 марта 2019 г. №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

Наиболее частой причиной обращений пациентов с ОА в учреждения первичной медико-санитарной помощи является боль – неотъемлемый, важный признак заболевания, существенно ухудшающий качество жизни [14–16]. Значимое облегчение хронической боли при ОА может быть достигнуто различными методами, которые могут включать (вмешательства перечислены по убыванию эффекта): упражнения, внутрисуставные кортикостероиды, антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, глюкозамин, пероральные и местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондроитин, вискозиметрические добавки и опиоиды [17]. Совершенно очевидно, что доступность их назначения врачом-терапевтом или врачом общей практики серьезно различается.

Наиболее распространенным терапевтическим подходом к облегчению боли при ОА является назначение НПВП. В повседневной практической деятельности врача терапевтического профиля наиболее часто встречается сочетание патологии КМС, сердечно-сосудистой (АС), эндокринной (ожирение, СД) и гастроинтестинальной систем (гастродуоденальные язвенные поражения). Язвы желудка или двенадцатиперстной кишки выявляются у 15–25% лиц, регулярно получающих НПВП. При длительном (более 6 нед.) использовании НПВП гастро- и дуоденальной патологии формируются у 70% пациентов. Риск желудочно-кишечных кровотечений у принимающих НПВП возрастает в 3–5 раз, прободений язв – в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ, – в 8 раз [18]. Пероральные НПВП рекомендуются при боли пациентам с ОА, но высокая вероятность их неблагоприятных воздействий в отношении коморбидной патологии часто перевешивает ожидаемый анальгетический эффект [19]. Лечение больных ОА, имеющих коморбидную отягощенность, сопряжено с достижением оптимального баланса между безопасностью, эффективностью применения лекарственных препаратов и вынужденной полипрагмазией [20].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОПИЧЕСКИХ НПВП ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОА

В современных аналитических и обзорных работах широко освещается популярность и перспективность применения топических НПВП. Это обусловлено их сопоставимой с пероральными формами клинической эффективностью, но при этом меньшим риском желудочно-кишечных кровотечений и острых почечных повреждений [21, 22]. Пожилые пациенты Великобритании при ОА чаще используют парацетамол и локальные формы НПВП в соответствии с рекомендациями NICE ОА (2008), недостаточно уделяя внимания физическим упражнениям [23]. Консультативный совет экспертов по местным анальгетикам в Азиатско-Тихоокеанском регионе разработал консенсус по применению местных НПВП, согласно которому было

показано, что местные НПВП оказывают умеренное влияние на облегчение боли при ОА, сравнимое с эффектом от пероральных НПВП, но с лучшим соотношением риска и пользы, в связи с чем их рекомендуют назначать наравне с пероральными НПВП или перед ними для обезболивания у пациентов с ОА коленных суставов и кистей рук, а также в качестве препаратов 1-й линии для лиц в возрасте ≥ 75 лет [24]. Систематический обзор методов лечения ОА кистей показал, что местные и пероральные НПВП оказались одинаково эффективными, но при этом местные НПВП приводили к меньшему количеству побочных эффектов. Лишь единичные испытания продемонстрировали положительные результаты для хондроитинсульфата и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов в межфаланговые суставы. Фармакологические методы лечения, для которых не было показано явного положительного эффекта, включали парацетамол, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов или гиалуроновой кислоты в основание большого пальца, низкие дозы пероральных глюкокортикоидов, гидроксихлорохин и ингибиторы фактора некроза опухоли α [25]. В одноэтапном метаанализе индивидуальных данных пациента, проведенном на основе 15 РКИ ($n = 1\,951$), для топических НПВП при ОА обнаружена несколько более выраженная эффективность у женщин по сравнению с мужчинами ($p = 0,008$), а различий в эффективности в зависимости от возраста, индекса массы тела, особенностей воспаления, продолжительности жалоб или степени тяжести ОА на рентгенограммах не наблюдалось. Поправка на исходную боль в многофакторном анализе сделала влияние пола незначительным ($p = 0,162$), а связь между исходной болью и эффектом лечения оставалась значительной ($p < 0,001$). Таким образом, пациенты с более сильной болью на начальном этапе могут испытывать более высокий общий уровень обезболивания, что оправдывает попытку местного применения НПВП, прежде чем подниматься по лестнице обезболивания [26]. Кокрановский обзор 2016 г., суммируя результаты 39 РКИ, охватившие в общей сложности более 10 000 участников, демонстрирует достаточную эффективность НПВП для местного применения, содержащих диклофенак или кетопрофен, при отсутствии серьезных системных нежелательных явлений (НЯ). Подавляющее большинство анализируемых в этом обзоре РКИ выполнено на пациентах с гонартрозом [27]. Анализ 13 систематических обзоров, опубликованных до февраля 2017 г. в Кокрановской базе данных и посвященных оценке эффективности и безопасности применения некоторых местных анальгетиков (всего 206 исследований с участием около 30 700 пациентов), показал, что доказательства умеренной силы для терапии ОА коленных суставов и кистей имеют такие топические НПВП, как диклофенак эмульгель, гель кетопрофена, гель пироксикама, пластыри с диклофенаком, препараты диклофенака и кетопрофена для местного применения (всего

30 исследований с участием 8 366 человек). Доказательства эффективности других методов лечения (гелей и кремов ибупрофена, не полностью указанных составов препаратов диклофенака и гелей диклофенака, отличных от эмульгеля, и ряда других) были очень низкого качества и, как правило, ограничивались отдельными исследованиями или сравнениями с немногочисленными данными. Важным показателем качества доказательств авторы выбрали долю отказов от участия в исследовании по причине развития НЯ, и оказалось, что по данному показателю лишь у препарата для местного применения диклофенака имелись доказательства средней силы (6% – отмена для диклофенака и 9% для плацебо – 11 исследований, 3 455 участников). Остальные препараты по данному критерию имели доказательства очень низкого качества [28]. НПВП для местного применения статистически превосходили плацебо в отношении обезболивания на протяжении 4 нед. и более [-6 (95% ДИ -9 – -4)]. Участники, использовавшие НПВП для местного применения, достигали в среднем 25-балльное (95% ДИ -31 – -19) уменьшение боли в ближайшие 4 нед. Возраст, индекс массы тела, воспаление, продолжительность симптомов и рентгенологическая тяжесть не влияли на достижение эффекта при применении местных НПВП. Статистически значимая взаимосвязь ($p = 0,023$) наблюдалась между достижением анальгезии и полом в модели специфического эффекта: женщины сообщали о более значительном уменьшении боли, чем мужчины (женщины: -7 (95% ДИ -10 – -5), мужчины: -3 (95% ДИ -6 – -1)). Предиктором эффективности для обоих полов оказался исходный уровень боли. Лица с более высоким уровнем боли на старте терапии сообщали о значительно более выраженном обезболивании после лечения местными НПВП (большой общий эффект лечения, $p < 0,001$). На каждое увеличение исходной (базовой) боли на 1 пункт участники испытали уменьшение боли на 0,53 больше [29–31].

ПРЕИМУЩЕСТВА ТОПИЧЕСКИХ НПВП, СОДЕРЖАЩИХ ДИКЛОФЕНАК

НПВП для местного действия, включая транскутаные формы диклофенака, могут обеспечивать по крайней мере эквивалентную анальгезию, улучшение физических функций и уменьшение скованности по сравнению с пероральными препаратами при ОА кистей и коленных суставов, но при этом демонстрируют меньше системных НЯ, в связи с чем могут рассматриваться как эффективный вариант терапии 1-й линии, особенно у пожилых пациентов и лиц с тяжелой коморбидностью [32]. При проведении сравнительного анализа 36 РКИ и 7 обсервационных исследований, опубликованных в период с 1966 по 2017 г., сделан вывод о максимальной анальгетической активности/эффективности пластырей с диклофенаком среди всех топических НПВП при ОА [33]. Анонимное анкетирова-

ние посетителей аптек города Волгограда показало, что 76,9% опрошенных используют НПВП для наружного применения, при этом предпочтение отдадут гелям с диклофенаком или нимесулидом (по 38,5%), реже используют Фастум гель (32,7%), Пенталгин Экстрагель (21,2%), Кетонал (19,2%), Быструм гель и Долгит (по 15,4%) [34]. Эффективность комбинированной консервативной терапии ОА кистей, включающей помимо немедикаментозных терапевтических мероприятий (обучение пациентов самоконтролю и эргономическим принципам) и локальную терапию гелем, содержащим диклофенак, продемонстрирована в РКИ COMBO, включившем 204 жителя Австралии. Исследование проводилось в параллельных группах (1:1) среди людей в возрасте 40 лет и старше с симптоматическим и рентгенографическим ОА первого запястно-пястного сустава. Группа вмешательства ($n = 102$) получила образовательные мероприятия по самоконтролю и эргономическим принципам, а также обучение наложению шины на основание большого пальца, упражнениям для рук и рекомендации по локальному использованию 1% геля диклофенака натрия. Группа сравнения ($n = 102$) получила только образование по принципам самоконтроля и эргономики. Длительность использования предложенных больным вмешательств была на усмотрение участников от 6 до 12 нед. Через 12 нед. исследование завершили 194 (95%) участника (средний возраст $65,6 \pm 8,1$ года, доля женщин 76,0%). Преимущества комбинированной (немедикаментозной и топической медикаментозной) терапии выражались в статистически значимом улучшении функции рук через 6 ($p = 0,002$) и 12 ($p < 0,001$) нед., уменьшении боли ($p = 0,01$) через 12 нед. Отмечалось 34 несерьезных нежелательных явления в группе комбинированной терапии (кожные реакции и обострения боли, связанные с физической нагрузкой). Позже этот же авторский коллектив в РКИ RADIANT показал отсутствие эффекта от приема пищевых растительных добавок на симптомы ОА кистей [35–37].

У здоровых добровольцев исследовали концентрацию НПВП в плазме крови после применения их топических форм по сравнению с внутримышечным введением: выявлена относительная (по сравнению с соответствующим внутримышечным введением) биодоступность на уровне $0,22 \pm 0,04\%$ для диклофенака и $1,15 \pm 0,06\%$ для флуфенамовой кислоты, что свидетельствует о значительном снижении риска системных нежелательных явлений при транскутанном применении данных препаратов [38].

Наблюдение за 947 пациентами, получавшими гель с 1% диклофенака натрия от 12 нед. до 12 мес., продемонстрировало сравнимое количество побочных эффектов у больных в возрасте < 65 лет (68,2%) и ≥ 65 лет (67,2%). Процент пациентов, у которых возникли какие-либо побочные эффекты, был одинаковым у пациентов с гипертонией и без нее (65,5% против 69,7% соответственно), СД2 (64,0% против 68,2%), цереброваскулярными или ССЗ (61,9% против 68,5%). Среди

15 пациентов со всеми тремя сопутствующими заболеваниями процент пациентов с любым НЯ (53,3%) был меньше, чем у пациентов, у которых не было всех трех сопутствующих заболеваний (68,0%). Авторы предполагают, что длительное лечение гелем с диклофенаком натрия безопасно для подгрупп пациентов с повышенным риском НЯ, связанных с НПВП, таких как пожилые люди и люди с сопутствующими заболеваниями – АГ, СД2, цереброваскулярными или ССЗ [39, 40].

ОСОБЕННОСТИ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДИКЛОФЕНАКА ДИЭТИЛАМИН

Диклофенак, относящийся к производным фенилуксусной кислоты, впервые синтезирован в 1973 г. В настоящее время это один из наиболее широко прописываемых во всем мире НПВП. Используются натриевая, калиевая и эполаминовая (этилендиаминовая) соли диклофенака. Натриевая соль универсальна для любого введения, включая внутривенное, калиевая применяется исключительно перорально, а эполаминовая (этилендиаминовая) используется в трансдермальных формах диклофенака [41]. Более высокая концентрация активного ингредиента в препарате для местного применения не обязательно приводит к большей абсорбции по сравнению с продуктом с более низкой концентрацией активного ингредиента, но с отличными физико-химическими характеристиками. Эти наблюдения подчеркивают важность рассмотрения параметров, выходящих за рамки концентрации лекарства, таких как состав основы, который может влиять на растворимость лекарства и проникновение местных НПВП. В сравнительном исследовании проникающих свойств 1,16% диклофенака диэтиламина (Вольтарен Эмульгель) и 5% геля диклофенака натрия установлено, что при использовании эмульгеля (в 2,4 раза менее вязкий, чем гель) абсолютная концентрация диклофенака в тканях через 24 ч была в 1,5 раза выше. Пересчет процентов проникновения диклофенака от количества нанесенного на кожу препарата продемонстрировал 7-кратное преимущество 1,16% эмульгеля диклофенака диэтиламина (0,54%) над 5% гелем диклофенака натрия (0,077%) [42].

Несмотря широкий ассортимент средств с диклофенаком, большинство препаратов для местного применения имеют составы на основе его натриевой соли, в то время как формула Вольтарен Эмульгель содержит

диклофенака диэтиламин в концентрациях 1 и 2% [43]. Высокая клиническая эффективность топических препаратов Вольтарен ассоциирована также с особенностями формы Эмульгель, которая представляет собою систему доставки активного вещества для более глубокого проникновения через кожу [44, 45]. Наличие гидрофобной фазы (парафина) и эмульгаторов меняет структуру средства с обычного на эмульсионный гель, тем самым предотвращая такие явления, как ощущение сухости и стянутость кожи после их высыхания, а в случае неоднократных аппликаций на один и тот же участок кожи – развитие зуда и раздражения. Вольтарен Эмульгель 2% содержит дополнительно усилитель проникновения молекул диклофенака – олеиловый спирт, который позволяет активному компоненту проникать глубже в ткани суставов [43]. Исследование 2,32% диэтиламиновой соли диклофенака у больных гонартрозом перед эндопротезированием продемонстрировало накопление препарата в синовиальной жидкости и синовиоцитах, сохраняющееся более 12 ч после аппликации на кожу, при этом концентрация в синовиальной жидкости была в 1,5 раза выше, чем в тканях сустава. Это позволяет применять Вольтарен Эмульгель 2% в удобном режиме 1 раз в 12 ч – всего 2 раза в день. Системных НЯ, связанных с топическим применением диклофенака диэтиламина, зарегистрировано не было [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Топические НПВП при лечении ОА широко доступны в использовании, обладают оптимальным профилем эффективности и безопасности, в т. ч. для пациентов с высокой степенью коморбидности.

2. Лекарственные препараты для местного применения, содержащие в качестве основного действующего вещества диклофенак, популярны как среди пациентов, так и среди врачей, а их использование имеет обширную доказательную базу.

3. Диклофенака диэтиламин в форме эмульгеля, имеющего гидрофобную и гидрофильную фазы, обладает улучшенной проникающей способностью, что улучшает потребительские качества и повышает compliance при проведении локальной противовоспалительной терапии ОА.



Поступила / Received 02.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021

Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы

- Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности. *Международный медицинский журнал*. 2012;(4):78–81. Режим доступа: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/53463/14-Berezniakov.pdf?sequence=1>.
- Velasquez M.T., Katz J.D. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(4):295–305. doi: 10.1089/met.2009.0110.
- Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит - патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни. *ПМЖ*. 2011;(25):1525. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_i_osteoartrit_patomorfoz_nazvaniya_i_progress_znaniy_o_bolezni/.
- Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Зоткин Е.Г. Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита. *Современная ревматология*. 2020;16(4): 132–137. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-132-137.
- Наумов В.А., Алексеева Л.И. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации*. М.; 2016. 37 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.

6. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):120–124. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
7. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Стребкова Е.А. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):157–163. doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163.
8. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1955–1965. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
9. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году*. Ч. IV. М.; 2020. 140 с. Режим доступа: <http://miasea.ru/medicinskaya-statistika/>.
10. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. *Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни*. М.; 2020. Ч. III, 140 с. Режим доступа: <http://miasea.ru/medicinskaya-statistika/>.
11. Лила А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии. *РМЖ*. 2003;(28):1558. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_sotsialno-ekonomicheskoe_znachenie_i_farmaekonomicheskie_aspekty_patogeneticheskoy_terapii/.
12. Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В., Голубева П.С., Цыренжапова Т.М. Остеоартроз: финансовые затраты на одного больного. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;97(6):163–165. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteartroz-finansovye-zatraty-na-odnogo-bolnogo/viewer>.
13. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). *Доктор.Ру*. 2017;(5):51–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29229025>.
14. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
15. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2009;(2):5–8. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=202250>.
16. Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Стартовая терапия боли при гонартрозе у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2020;(7):72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-72-79.
17. Ton J., Perry D., Thomas B., Allan G.M., Lindblad A.J., McCormack J. et al. PEER umbrella systematic review of systematic reviews: Management of osteoarthritis in primary care. *Can Fam Physician*. 2020;66(3):e89–e98. Available at: <https://www.cfp.ca/content/66/3/e89>.
18. Власова Т.В., Шкарин В.В., Соловьева Е.В., Романова С.В., Макарова Т.Ю. Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные связи: прогностическая значимость для коморбидного больного. *Медицинский совет*. 2017;(7):98–101. doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-98-101.
19. Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642–650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
20. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Блинов Д.В., Бугорский Е.В., Кадырова Л.Р. и др. Трудный выбор НПВП для терапии боли у мультиморбидных пациентов. *РМЖ*. 2020;(8):16–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Trudnyy_vybor_NPVP_dlya_terapii_boli_u_mulytimorbidnyh_pacientov/#ixzz6qm1L8kOh.
21. Гайдукова И.З., Мазуров В.И. Топические нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита. *Терапия*. 2020;(8):186–190. doi: therapy.2020.8.186-190.
22. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Лила А.М. Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов. *Медицинский совет*. 2020;(8):128–164. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.
23. Healey E.L., Afolabi E.K., Lewis M., Edwards J.J., Jordan K.P., Finney A. et al. Uptake of the NICE osteoarthritis guidelines in primary care: a survey of older adults with joint pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):295. doi: 10.1186/s12891-018-2196-2.
24. Rafanan B.S. Jr., Valdecañas B.F., Lim B.P., Malairungsakul A., Tassanawipas W., Shiyi C. et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag*. 2018;8(2):115–128. doi: 10.2217/pmt-2017-0047.
25. Kroon F.P.B., Carmona L., Schoones J.W., Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000734. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000734.
26. Persson M.S.M., Stocks J., Varadi G., Hashempour M.H., van Middelkoop M., Bierma-Zeinstra S. et al. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2207–2216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa113.
27. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
28. Derry S., Wiffen P.J., Kalso E.A., Bell R.F., Aldington D., Phillips T. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
29. Barnett A.G., van der Pols J.C., Dobson A.J. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):215–220. doi: 10.1093/ije/dyh299.
30. Glymour M.M., Weuve J., Berkman L.F., Kawachi I., Robins J.M. When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):267–278. doi: 10.1093/aje/kwi187.
31. Schedlowski M., Enck P., Rief W., Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev*. 2015;67(3):697–730. doi: 10.1124/pr.114.009423.
32. Bariguan Revel F., Fayet M., Hagen M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):217–236. doi: 10.1007/s40744-020-00196-6.
33. Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A., Doherty M., Xie D., Wang Y. et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642–650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
34. Кумячёва Н.А., Вышемирская Е.В. Анализ результатов анкетирования посетителей аптек с целью получения информации об удовлетворенности ассортиментом нестероидных противовоспалительных средств для наружного применения. В: *Актуальные вопросы и перспективы развития науки и образования*. Минск, Беларусь, 27 ноября 2020 года. Нефтекамск: Мир науки; 2020. С. 153–156. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44320898>.
35. Deveza L.A., Robbins S.R., Duong V., Bennell K.L., Vicenzino B., Hodges P.W. et al. Efficacy of a Combination of Conservative Therapies vs an Education Comparator on Clinical Outcomes in Thumb Base Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(4):429–438. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7101.
36. Liu X., Robbins S., Eyles J., Fedorova T., Virk S., Deveza L.A. et al. Efficacy and safety of a supplement combination for hand osteoarthritis pain: protocol for an internet-based randomised placebo-controlled trial (The RADIANT study). *BMJ Open*. 2020;10(2):e035672. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035672.
37. Liu X., Robbins S., Eyles J., Fedorova T., Virk S., Deveza L.A. et al. Efficacy and safety of a supplement combination on hand pain among people with symptomatic hand osteoarthritis: an internet-based, randomised clinical trial the RADIANT study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;(February 18). (In press) doi: 10.1016/j.joca.2021.01.011.
38. Drago S., Imboden R., Schlatter P., Buylaert M., Krähenbühl S., Drewe J. Pharmacokinetics of Transdermal Etofenamate and Diclofenac in Healthy Volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(5):423–429. doi: 0.1111/bcpt.12818.
39. Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging*. 2012;7:517–523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
40. Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. Топические формы диклофенака в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Медицинский совет*. 2018;(12):98–104. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-98-104.
41. Alfaro R.A., Davis D.D. Diclofenac. 2020. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491802/>.
42. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. doi: 10.2147/JPR.S191300.
43. Смирнова Е.С., Шерстюк Р.А., Молдавер Б.Л. Анализ составов лекарственных препаратов с диклофенаком натрия для местного применения. *Ремедиум*. 2011;(10):43–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17030495>.
44. Ajazuddin, Alexander A., Khichariya A., Gupta S., Patel R.J., Giri T.K., Tripathi D.K. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *J Control Release*. 2013;171(2):122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.030.
45. Massey T., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2.
46. Seefried L., Blyth M., Maheshwari R., McDonnell S.M., Frappin G., Hagen M. et al. Penetration of topical diclofenac into synovial tissue and fluid of osteoarthritic knees: a multicenter, randomized, placebo-controlled, pharmacokinetic study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1–13. doi: 10.1177/1759720X20943088.

References

- Berezniakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthritis, arterial hypertension, and obesity: comorbidity problem. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = International Medical Journal*. 2012;(4):78–81. (In Russ.) Available at: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/53463/14-Berezniakov.pdf?sequence=1>.
- Velasquez M.T., Katz J.D. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(4):295–305. doi: 10.1089/met.2009.0110.
- Khitrov N.A. Osteoarthritis and osteoarthritis-pathomorphosis of the name and progress of knowledge about the disease. *RMZh = RMJ*. 2011;(25):1525. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_i_osteoartrit_patomorfiz_nazvaniya_i_progress_znaniya_o_bolezni/.
- Dydykina I.S., Arutyunova E.V., Kovalenko P.S., Zotkin E.G. The clinical significance of and prospects for the use of biopolymerbased micro-heterogeneous collagen-containing injectable hydrogel in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;16(4):132–137. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-132-137.
- Naumov V.A., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice: clinical recommendations*. Moscow; 2016. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
- Balabanova R.M., Erdes S.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
- Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Anikin S.G., Strebkova E.A. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):157–163. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163.
- Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1955–1965. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
- Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. *Total morbidity of the adult population of Russia in 2019*. Moscow; 2020. Part IV, 140 p. (In Russ.) Available at: <http://miaceao.ru/medicinskaya-statistika/>.
- Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. *Morbidity of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life*. Moscow; 2020. Part III, 140 p. (In Russ.) Available at: <http://miaceao.ru/medicinskaya-statistika/>.
- Lila A.M., Karpov O.I. Osteoarthritis: social and economic significance and pharmacoeconomic aspects of pathogenetic therapy. *RMZh = RMJ*. 2003;(28):1558. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_sotsialno-ekonomicheskoe_znachenie_i_farmakoeconomicheskie_aspekty_patogeneticheskoy_terapii/.
- Petrunko I.L., Menshikova L.V., Golubeva P.S., Tsyrenzhapova T.M. Osteoarthritis: financial expenses for one patient. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2010;97(6):163–165. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartroz-finsovye-zatraty-na-odnogo-bolnogo/viewer>.
- Alekseyeva L.I., Naumov A.V. Management of comorbid osteoarthritis: clinical recommendations for general practitioners. *Doctor.Ru*. 2017;(5):51–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29229025>.
- Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Nasonova V.A. Osteoarthritis – the problem of polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2009;(2):5–8. (In Russ.) Available at: <http://fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=202250>.
- Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Start therapy of pain at gonarthrosis in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):72–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-72-79.
- Ton J., Perry D., Thomas B., Allan G.M., Lindblad A.J., McCormack J. et al. PEER umbrella systematic review of systematic reviews: Management of osteoarthritis in primary care. *Can Fam Physician*. 2020;66(3):e89–e98. Available at: <https://www.cfp.ca/content/66/3/e89>.
- Vlasova T.V., Shkarin V.V., Solovieva E.V., Romanova S.V., Makarova T.Y. Cardiovascular and gastrointestinal communication: predictive value for comorbid patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(7):98–101. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-98-101.
- Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642–650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
- Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A., Blinov D.V., Bugorkii E.V., Kadyrova L.R. et al. Difficult choice of therapy with NSAIDs to relieve pain in multimorbid patients. *RMZh = RMJ*. 2020;(8):16–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Trudnyy_vybor_NPVP_dlya_terapii_boli_u_mulytimorbidnyh_pacientov/#ixzz6qm1L8kOh.
- Gaydukova I.Z., Mazurov V.I. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of osteoarthritis. *Terapiya = Therapy*. 2020;(8):186–190. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.8.186-190.
- Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lila A.M. Safe therapy of osteoarthritis: place of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):128–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.
- Healey E.L., Afolabi E.K., Lewis M., Edwards J.J., Jordan K.P., Finney A. et al. Uptake of the NICE osteoarthritis guidelines in primary care: a survey of older adults with joint pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):295. doi: 10.1186/s12891-018-2196-2.
- Rafanan B.S. Jr., Valdecañas B.F., Lim B.P., Malairungsakul A., Tassanawipas W., Shiya C. et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag*. 2018;8(2):115–128. doi: 10.2217/pmt-2017-0047.
- Kroon F.P.B., Carmona L., Schoones J.W., Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000734. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000734.
- Persson M.S.M., Stocks J., Varadi G., Hashempur M.H., van Middelkoop M., Bierma-Zeinstra S. et al. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2207–2216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa115.
- Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
- Derry S., Wiffen P.J., Kalso E.A., Bell R.F., Aldington D., Phillips T. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
- Barnett A.G., van der Pols J.C., Dobson A.J. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):215–220. doi: 10.1093/ije/dyh299.
- Glymour M.M., Weuve J., Berkman L.F., Kawachi I., Robins J.M. When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):267–278. doi: 10.1093/aje/kwi187.
- Schedlowski M., Enck P., Rief W., Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev*. 2015;67(3):697–730. doi: 10.1124/pr.114.009423.
- Bariguan Revel F., Fayet M., Hagen M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):217–236. doi: 10.1007/s40744-020-00196-6.
- Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A., Doherty M., Xie D., Wang Y. et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642–650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
- Kumyachyova N.A., Vyshemirskaya E.V. Analysis of data of a questionnaire survey of pharmacy visitors to obtain information on satisfaction with the range of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Topical issues and prospects for the development of science and education*. Minsk, Belarus, November 27, 2020. Neftekamsk: Mir nauki; 2020. pp. 153–156. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44320898>.
- Deveza L.A., Robbins S.R., Duong V., Bennell K.L., Vicenzino B., Hodges P.W. et al. Efficacy of a Combination of Conservative Therapies vs an Education Comparator on Clinical Outcomes in Thumb Base Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(4):429–438. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7101.
- Liu X., Robbins S., Eyles J., Fedorova T., Virk S., Deveza L.A. et al. Efficacy and safety of a supplement combination for hand osteoarthritis pain: protocol for an internet-based randomised placebo-controlled trial (The RADIANT study). *BMJ Open*. 2020;10(2):e035672. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035672.

37. Liu X., Robbins S., Eyles J., Fedorova T., Virk S., Devezza L.A. et al. Efficacy and safety of a supplement combination on hand pain among people with symptomatic hand osteoarthritis an internet-based, randomised clinical trial the RADIANT study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;(February 18). (In press) doi: 10.1016/j.joca.2021.01.011.
38. Drago S., Imboden R., Schlatter P., Buylaert M., Krähenbühl S., Drewe J. Pharmacokinetics of Transdermal Etofenamate and Diclofenac in Healthy Volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(5):423–429. doi: 0.1111/bcpt.12818.
39. Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging*. 2012;7:517–523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
40. Imametdinova G.R., Igolkina E.V. Topical diclofenac for the treatment of the musculoskeletal diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(12):98–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-98-104.
41. Alfaro R.A., Davis D.D. Diclofenac. 2020. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491802/>.
42. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. doi: 10.2147/JPR.S191300.
43. Smirnova E.S., Sherstyuk R.A., Moldaver B.L. Analysis of composition of drugs for external use containing diclofenac sodium. *Remedium*. 2011;(10):43–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17030495>.
44. Ajazuddin, Alexander A., Khichariya A., Gupta S., Patel R.J., Giri T.K., Tripathi D.K. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *J Control Release*. 2013;171(2):122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.030.
45. Massey T., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2.
46. Seefried L., Blyth M., Maheshwari R., McDonnell S.M., Frappin G., Hagen M. et al. Penetration of topical diclofenac into synovial tissue and fluid of osteoarthritic knees: a multicenter, randomized, placebo-controlled, pharmacokinetic study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1–13. doi: 10.1177/1759720X20943088.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., заместитель главного врача, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, терапевт, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Therapist, Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; dolgov64942@yandex.ru

Ревматическая полимиалгия: клиника, диагностика, принципы терапии (в помощь врачу-терапевту первичного звена)

М.С. Светлова, ORCID: 0000-0002-9563-2208, marinasvetlovacom@yandex.ru

Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

Резюме

В последние десятилетия наблюдается рост числа людей пожилого возраста. Среди пациентов врача-терапевта первичного звена, без сомнения, преобладают те, кому за 60 лет. Особенностью пожилого возраста является полиморбидность. Сочетанная патология, многочисленные жалобы больных затрудняют диагностику заболеваний, требуют от врача терпения и, конечно, знаний. Существуют заболевания, свойственные только пожилому возрасту, развивающиеся только после 50 лет. К ним относится ревматическая полимиалгия. Данная патология не является частой, поэтому она мало знакома врачам-терапевтам амбулаторного звена. Однако именно к ним пожилые больные обращаются с жалобами на боли и скованность в плечевом и/или тазовом поясе, шее, суставах кистей, лихорадку, снижение массы тела, нарушение сна, депрессию, общее недомогание (основные жалобы больных ревматической полимиалгией). Вышеназванные клинические проявления, а также высокая лабораторная активность, свойственная этому заболеванию, заставляют врача искать злокачественные новообразования, инфекционные, системные процессы. На это уходит много времени, диагностика затягивается и, как следствие, затягиваются страдания больного. В статье представлены данные о распространенности, особенностях клиники, методах диагностики ревматической полимиалгии, а также ее дифференциальный диагноз. Также приведены критериальные признаки заболевания, принципы ведения больного на амбулаторном этапе (этапное лечение глюкокортикостероидами, альтернативные подходы, профилактика побочных эффектов терапии, которые развиваются довольно часто). Информированность врачей-терапевтов первичного звена о ревматической полимиалгии, ее проявлениях и методах диагностики поможет ускорить диагностику, своевременную консультацию больного ревматологом, что позволит начать адекватное лечение, значительно улучшить качество жизни пожилого пациента, предотвратить дестабилизацию сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, бурсит, синовит, воспаление, лабораторная активность, критерии диагностики, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Светлова М.С. Ревматическая полимиалгия: клиника, диагностика, принципы терапии (в помощь врачу-терапевту первичного звена). *Медицинский совет*. 2021;(4):164–169. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-164-169.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Rheumatic polymyalgia: clinic, diagnosis, principles of therapy (to help the primary care physician)

Marina S. Svetlova, ORCID: 0000-0002-9563-2208, marinasvetlovacom@yandex.ru

Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185910, Russia

Abstract

In recent decades, there has been an increase in the number of elderly people. Among the patients of the primary care physician, without a doubt, those who are over 60 years old predominate. A feature of the elderly is polymorbidity. Combined pathology, numerous complaints of patients make it difficult to diagnose diseases, require patience from the doctor, and, of course, knowledge. There are diseases that are peculiar only to the elderly, developing only after 50 years. These include rheumatic polymyalgia. This pathology is not frequent and, in this regard, is not very familiar to outpatient therapists. However, it is to them that elderly patients turn with complaints of pain and stiffness in the shoulder and/or pelvic girdle, in the neck, in the joints of the hands, fever, weight loss, sleep disorders, depression, general malaise (the main complaints of patients with rheumatic polymyalgia). The above-mentioned clinical manifestations, as well as the high laboratory activity inherent in this disease, make the doctor look for malignant neoplasms, infectious, systemic processes. This takes a long time, the diagnosis is delayed, the sufferings of the patient are prolonged. The article presents data on the prevalence, clinical features, methods of diagnosis of rheumatic polymyalgia and its differential diagnosis. The criteria of the disease, the principles of management of the patient at the outpatient stage (step-by-step treatment with glucocorticoids, alternative approaches, prevention of side effects of therapy, which develop quite often) are also given. Awareness of primary care physicians about rheumatic polymyalgia, its manifestations and diagnostic methods will speed up the diagnosis, timely consultation of the patient with a rheumatologist, which will allow you to start adequate treatment, significantly improve the quality of life of an elderly patient, and prevent the destabilization of concomitant diseases.

Keywords: rheumatic polymyalgia, bursitis, synovitis, inflammation, laboratory activity, diagnostic criteria, glucocorticosteroids

For citation: Svetlova M.S. Rheumatic polymyalgia: clinic, diagnosis, principles of therapy (to help the primary care physician). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):164–169. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-164-169.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматические заболевания чаще развиваются в молодом и среднем возрасте, однако есть среди них и характерные только для пожилых, с дебютом после 50 лет. К этой группе возрастных болезней следует отнести ревматическую полимиалгию (РПМА). Традиционно считается, что РПМА – это редкое заболевание, однако, как показывает собственный опыт, а также данные литературы, в последние годы имеет место рост заболеваемости РПМА. Возможно, это связано с увеличением продолжительности жизни, числа пожилых людей в структуре населения Земли, а также повышением осведомленности врачей о данной патологии, следствием чего является улучшение диагностики РПМА. Тем не менее диагноз «РПМА» нередко бывает крайне затруднительным. Пожилые люди, страдающие заболеванием, кочуют от одного специалиста к другому. Нередко диагностика затягивается на месяцы и, как следствие, затягиваются и страдания больного. В связи с вышеизложенным целью данной статьи было представить данные о распространенности, клинических проявлениях, диагностике и подходах к лечению РПМА, повысить информированность врачей первичного звена о данной патологии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РПМА – хроническое воспалительное системное заболевание опорно-двигательного аппарата неизвестной этиологии, развивающееся у лиц пожилого и старческого возраста (после 50 лет), характеризующееся интенсивными болями и скованностью в области плечевого и/или тазового пояса, шеи, системными проявлениями (лихорадка, снижение массы тела), а также высокой лабораторной активностью и быстрым положительным ответом на терапию низкими дозами глюкокортикостероидов (ГКС). РПМА может протекать как самостоятельное заболевание (40–60% случаев), а может сочетаться с симптомами гигантоклеточного артериита (ГКА), относящегося к группе системных васкулитов [1, 2].

Впервые заболевание было описано в 1888 г. Bruce. В 40-е гг. прошлого века оно обозначалось как вторичный фиброзит, плече-лопаточный периартроз, перизкстраартикулярный ревматизм, миалгический синдром пожилых, ризомелический псевдополиартрит, анартритная ревматическая болезнь, а свое нынешнее название РПМА получила в 1957 г., оно было внедрено Barber [1, 3].

Распространенность РПМА в популяции, по различным данным, колеблется от 12,8 до 68,3 на 100 тыс. населения старше 50 лет. Чаще других болеют пожилые люди, проживающие в Скандинавских странах, а также в странах Северной Европы (в Дании – 68, в других Скандинавских

странах – 58,7 на 100 тыс. человек пожилого возраста). В странах с более теплым климатом РПМА встречается реже (в Италии – 12,7, в Японии – 1,47 на 100 тыс. населения в возрасте 50 лет и старше). Женский пол превалирует над мужским, соотношение женщин/мужчин составляет 2–3/1 [1, 4].

Патогенетические механизмы РПМА недостаточно изучены. Системная воспалительная реакция при РПМА характеризуется развитием синовита плечевых и/или тазобедренных суставов, а также теносиновита бицепсов, субакромиального и субдельтовидного, подвздошно-поясничного бурсита и бурситов трохантеров, что сопровождается выраженной болью и скованностью в области плечевого и/или тазового пояса. Шейные и поясничные межпозвонковые бурситы являются характерными для РПМА и могут объяснить боли и ригидность в поясничном и шейном отделах позвоночника. Синовит при РПМА обычно слабо выражен. Интенсивная суставно-мышечная боль и скованность при РПМА главным образом обусловлены вовлечением в воспалительный процесс околосуставных синовиальных структур [5–8].

КЛИНИКА

Основным клиническим проявлением РПМА являются боли в области плечевого и/или тазового пояса. Боль сопровождается скованностью плеч, шеи, бедер, наиболее выраженной в утренние часы и сохраняющейся обычно более 45 мин. Проксимальный характер локализации боли и скованности является характерным для РПМА признаком, однако боль и скованность могут распространяться на поясницу (с иррадиацией в ягодицы), область коленных суставов, запястья и пястно-фаланговые суставы, грудную клетку [9–15]. Примерно у 15% больных развивается синдром запястного канала [16]. Симптомы РПМА сохраняются и в ночное время, «болезненно каждое движение», больные часто меняют положение тела в постели, нарушается сон. В утренние часы боль и скованность наиболее выражены, постепенно уменьшаются в течение дня, усиливаясь после длительного пребывания в покое без движения. Возникают функциональные трудности, больной испытывает затруднения в повседневной жизни. Болевой синдром может сопровождаться повышением температуры тела, снижением аппетита и массы тела больного, депрессией. В том случае если названные симптомы ярко выражены (лихорадка, значительное похудение, астения), необходимо исключить онкологические процессы, инфекцию, ГКА. Важно, что повышение температуры тела отмечается через 2–3 нед. от начала заболевания и никогда не появляется одновременно с болевым синдромом, отсутствуют катаральные симптомы [9, 11, 14].

Синовиты периферических суставов встречаются у 25–40% больных РПМА. Наиболее часто развиваются синовиты коленных и лучезапястных суставов. Артрит суставов стоп и кистей встречается редко. Редкое поражение запястья возможно в виде его отека (пухлое (подушкообразное) запястье). При этом боли и отек могут распространяться на пальцы кистей. Диффузный отек обусловлен тяжелым теносиновитом сухожилий разгибателей в области предплечья и запястья. Для РПМА нехарактерно симметричное поражение суставов, а также структурные (эрозивные) изменения в них [14–17].

Важно, что при РПМА вовлекаются в воспалительный процесс околосуставные структуры с развитием бурситов, тендинитов (плечевые суставы, тазобедренные, суставы кистей, шеи). Название заболевания не совсем точное. Основные симптомы РПМА (боль, скованность, нарушение функции) обусловлены не вовлечением в воспалительный процесс мышц, а поражением именно околосуставных структур (синовialных сумок, сухожилий, энтезисов). Вышеназванные клинические признаки РПМА быстро регрессируют с началом терапии ГКС. Суставные и околосуставные воспалительные изменения визуализируются при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) [17].

В связи с возможностью сочетания РПМА и ГКА у одного больного врачу необходимо быть внимательным и активно расспросить пациента о симптомах возможного васкулита (преходящие нарушения зрения, диплопия, боли при жевании, головные боли височной локализации).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика РПМА должна начинаться с тщательного опроса больного на предмет его жалоб на момент начала заболевания, а также на момент осмотра врача. Физикальное обследование пожилого пациента должно быть направлено на исследование в первую очередь опорно-двигательного аппарата. Как уже было сказано ранее, мышцы не вовлекаются в процесс при РПМА, поэтому мышечная сила сохранена. Как правило, ограничен объем движений из-за боли в плечевых, тазобедренных, лучезапястных суставах, шейном отделе позвоночника, что связано с поражением околосуставных структур. Ограничение движений в плечевых суставах служит характерным клиническим проявлением РПМА – больной не может поднять руки более чем на 90°, при осмотре отсутствуют признаки отека сустава. Физикальное исследование выявляет незначительную болезненность при пальпации бугорков плечевых костей и больших вертелов бедренных костей. Такое несоответствие между выраженностью боли и скованности и отсутствием значимой болезненности при пальпации воспаленных тканей является характерным признаком РПМА [17–19].

Для РПМА характерна высокая лабораторная активность. Значительно ускоряется скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (всегда более 30 мм/ч), у некоторых больных возможно увеличение этого маркера воспаления

до 70–100 мм/ч. Как правило, реагируют и другие острофазовые показатели: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, α_2 -глобулины, выявляют нормохромную нормоцитарную анемию, тромбоцитоз. Обнаружение ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) возможно при РПМА, однако не является специфичным [17, 20–22].

Для установления диагноза «РПМА» всем больным показано выполнение УЗИ пораженных областей.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ

В настоящее время РПМА диагностируется на основании клиники, данных объективного осмотра, лабораторных тестов, УЗИ, а также классификационных критериев B. Dasgupta et al. (ACR/EULAR), представляющих собой суммарную оценку признаков в баллах при наличии обязательного условия (табл.) [23].

● **Таблица.** Классификационные критерии ревматической полимиалгии* [23]

● **Table.** Classification criteria for polymyalgia rheumatica* [23]

Критерии	Баллы без УЗИ-критериев (0–6 баллов)	Баллы с УЗИ- критериями (0–8 баллов)
Утренняя скованность >45 мин	2	2
Боль в тазобедренных суставах или ограничение диапазона движений	1	1
Отсутствие РФ и АЦЦП	2	2
Отсутствие вовлечения других суставов	1	1
УЗИ-критерии: по крайней мере, одно плечо с субдельтовидным бурситом, и/или тендовагинитом бицепса, и/или синовитом плечевого сустава (задний или подмышечный) и синовит, по крайней мере, одного тазобедренного сустава и/или трохантерный бурсит	-	1
Оба плеча с поддельтовидным бурситом, тендовагинитом бицепса или синовитом плечевого сустава	-	1

*Обязательное условие: возраст 50 лет и старше, двусторонние боли в плечах, повышение СОЭ и/или уровня СРБ.

Оценка: счет ≥ 4 баллов классифицируется как РПМА при алгоритме без УЗИ-критериев и ≥ 5 баллов – как РПМА при алгоритме с УЗИ-критериями.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз «РПМА» – сложный диагноз, требующий исключения как ревматической патологии, так и неревматических заболеваний. Безусловно, в первую очередь необходимо дифференцировать РПМА с ревматоидным артритом, дебютирующим в пожилом возрасте, а также с другими системными воспалительными заболеваниями, микрокристаллическими артритам. Такие симптомы, как лихорадка, снижение массы тела, астения, требуют настоятельности врача в отношении злокачественных новообразований и инфекционных процессов. Дегенеративные заболевания суставов, фибромиалгия, паркинсонизм,

лекарственная миопатия, заболевания щитовидной и паращитовидной желез также должны входить в дифференциально-диагностический поиск на амбулаторном этапе [24–26; 27, p. 73–78].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение РПМА должно проводиться врачом-ревматологом или – при отсутствии в лечебном учреждении данного специалиста – врачом-терапевтом первичного амбулаторного звена при консультативном контакте и поддержке ревматолога.

Основными лекарственными средствами, дающими быстрый лечебный эффект при РПМА, являются ГКС. Индукционная терапия (индукция ремиссии) предполагает назначение ГКС в низких/средних дозах, 12,5–25 мг/сут (в пересчете на преднизолон). После достижения ремиссии, т. е. клинического и лабораторного улучшения (через 3–4 нед.), можно начать постепенное снижение суточной дозы ГКС. Обычно темп снижения дозы ГКС следующий: по 2,5 мг/мес до суммарной суточной дозы 10 мг, далее еще медленнее – по 1–1,25 мг каждые 2 мес. до поддерживающей дозы (минимальная суточная доза ГКС, при которой имеет место клиническая и лабораторная ремиссия). Общая длительность лечения ГКС составляет 1–2 года. При возврате симптомов на фоне снижения дозы ГКС необходимо ее вновь увеличить, обычно на 2,5 мг. При улучшении клинических и лабораторных показателей стоит снова начать снижение дозы ГКС [28–31].

Лечение РПМА требует обязательного (каждые 1–2 мес.) контроля лабораторных показателей воспаления, а также возможных побочных эффектов терапии ГКС [31, 32]. Длительное лечение ГКС пожилых боль-

ных сопряжено с развитием остеопороза, увеличением риска переломов. Профилактика снижения костной массы витамином Д должна осуществляться с момента назначения первой дозы ГКС. При увеличении риска переломов (мониторирование изменений костной массы обязательно) к терапии подключают противоостеопоретические препараты [31, 33–39].

При недостаточной эффективности терапии ГКС или невозможности их приема (развитие побочных эффектов) к лечению подключают метотрексат (внутрь или парентерально) в дозе 10–15 мг/нед, обладающий стероид-сберегающим эффектом [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на кажущуюся редкость РПМА, в последние годы она все чаще диагностируется ревматологами. Однако именно врач-терапевт первичного амбулаторного звена первым сталкивается с пожилыми пациентами, страдающими данным заболеванием. В этой связи очень важна осведомленность врача-терапевта в вопросах клиники, диагностики, принципах терапии РПМА. Именно врач-терапевт должен первым заподозрить РПМА, выполнить необходимые исследования, направить пожилого больного к ревматологу. Ранняя диагностика, консультация врача-ревматолога и назначенное адекватное лечение, несомненно, будут способствовать профилактике развития осложнений заболевания, предотвратят дестабилизацию коморбидных состояний, а следовательно, повысят качество жизни пожилого больного.



Поступила / Received 10.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2021

Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Список литературы

1. Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М., Гордеев А.В. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):215–227. doi: 10.14412/1995-4484-2018-215-227.
2. Сатыбалдыев А.М. Эволюция диагностики ревматической полимиалгии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):693–698. doi: 10.14412/1995-4484-2019-693-698.
3. Hunder G.G. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1071–1083. doi: 10.4065/81.8.1071.
4. Gonzalez-Gay M.A., Vazquez-Rodriguez T.R., Lopez-Diaz M.J., Miranda-Filloy J.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J., Llorca J. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10): 1454–1461. doi: 10.1002/art.24459.
5. Neshor G., Breuer G.S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: 2016 update. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(4):e0035. doi: 10.5041/RMMJ.10262.
6. Gonzalez-Gay M.A. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(5):289–293. doi: 10.1016/j.semarthrit.2003.09.007.
7. Salvarani C., Pipitone N., Versari A., Hunder G.G. Clinical features of polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:509–521. doi: 10.1038/nrrheum.2012.97.
8. Camellino D., Cimmino M.A. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):77–86. doi: 10.1093/rheumatology/keq450.
9. Salvarani C., Barozzi L., Cantini F., Niccoli L., Boiardi L., Valentino M. et al. Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):758–761. doi: 10.1136/ard.2007.084723.
10. Salvarani C., Barozzi L., Boiardi L., Pipitone N., Bajocchi G.L., Macchioni P.L. et al. Lumbar interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatic. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):526–531. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23739147>.
11. Chou C.T., Schumacher H.R. Jr. Clinical and pathologic studies of synovitis polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum*. 1984;27(10):1107–1117. doi: 10.1002/art.1780271005.
12. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I., Barozzi L., Macchioni L., Niccoli L. et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) syndrome: a prospective follow up and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(4):230–236. doi: 10.1136/ard.58.4.230.
13. Salvarani C., Cantini F., Olivieri I., Hunder G.S. Polymyalgia rheumatic: A disorder of extraarticular synovial structures? *Rheumatology*. 1999;26(3):517–521. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090155>.
14. Kermani T.A., Warrington K.J. Polymyalgia rheumatic. *Lancet*. 2013;381(9860):63–72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60680-1.
15. González-Gay M.A., García-Porrúa C., Vázquez-Caruncho M., Dababneh A., Hajeer A., Ollier W.E. The spectrum of polymyalgia rheumatic in north-western Spain: incidence and analysis of variable associated with relapse in a 10 year study. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1326–1332. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381051>.
16. Salvarani C., Cantini F., Macchioni P., Olivieri I., Niccoli L., Padula A., Boiardi L. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Arthritis Rheum*. 1998;41(7):1221–1226. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1221::AID-ART12>3.0.CO;2-W.
17. Pipitone N., Salvarani C. Update on polymyalgia rheumatic. *Eur J Intern Med*. 2013;24(7):583–589. doi: 10.1016/j.ejim.2013.03.003.

18. Salvarani C., Cantini F., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372(9634):234–245. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61077-6.
19. Yates M., Graham K., Watts R.A., MacGregor A.J. The prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in UK primary care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:285. doi: 10.1186/s12891-016-1127-3.
20. Pease C.T., Haugeberg G., Montague B., Hensor E.M., Bhakta B.B., Thomson W. et al. Polymyalgia rheumatica can be distinguished from late onset rheumatoid arthritis at baseline: results of a 5-yr prospective study. *Rheumatology*. 2009;48(2):123–127. doi: 10.1093/rheumatology/ken343.
21. Gonzales-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Salvarani C., Hunder G.G. Diagnostic approach in a patient presenting with polymyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(3):276–278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10410257>.
22. Bird H.A., Leeb B.F., Montecucco C.M., Misiuniene N., Neshor G., Pai S. et al. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):626–629. doi: 10.1136/ard.2004.025296.
23. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H., Schmidt W.A., Schirmer M., Salvarani C. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):484–492. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200329.
24. Gonzales-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Salvarani C., Hunder G.G. Diagnostic approach in a patient presenting with polymyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(3):276–278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10410257>.
25. Chuang T.Y., Hunder G.G., Ilstrup D.M., Kurland L.T. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med*. 1982;97(5):672–680. doi: 10.7326/0003-4819-97-5-672.
26. Korkmaz C., Yildiz P. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and late-onset rheumatoid arthritis: Can they be components of a single disease process in elderly patients? *Eur J Rheumatol*. 2017;4(2):157–160. doi: 10.5152/eurjrh.2016.039.
27. Dasgupta B., DeJaco C. (eds.). *Differential diagnosis. In: Polymyalgia rheumatica and Giant cell Arteritis*. Oxford: Oxford University Press; 2016. Available at: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198729204.001.0001/med-9780198729204>.
28. DeJaco C., Singh Y.P., Perel P. et al. Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1808–1817. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207578.
29. Сатыбалдыев А.М. Ревматическая полимиалгия. В: Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 205–209.
30. Yates M., Watts R.A., Swords F., MacGregor A.J. Glucocorticoid withdrawal in polymyalgia rheumatica: the theory versus the practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):1–2. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079505>.
31. DeJaco C., Singh Y.P., Perel P., Hutchings A., Camellino D., Mackie S. et al. 2015 recommendations for management of Polymyalgia Rheumatica European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2015;67(10):2569–2580. doi: 10.1002/art.39333.
32. Maradit Kremers H., Reinalda M.S., Crowson C.S., Davis J.M. 3rd, Hunder G.G., Gabriel S.E. Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):279–286. doi: 10.1002/art.22548.
33. Gabriel S.E., Sunku J., Salvarani C., O'Fallon W.M., Hunder G.G. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1873–1878. doi: 10.1002/art.1780401022.
34. Myklebust G., Wilsaard T., Jacobsen B.K., Gran J.T. Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(1):38–41. doi: 10.1080/03009740310000382.
35. Kang J.H., Sheu J.J., Lin H.C. Polymyalgia rheumatica and the risk of stroke: a three-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(5):497–503. doi: 10.1159/000332031.
36. Rizolli R., Adachi J.D., Cooper C., Dere W., Devogelaer J.P., Diez-Perez A. et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(4):225–243. doi: 10.1007/s00223-012-9630-5.
37. Gran J.T., Myklebust G., Wilsaard T., Jacobsen B.K. Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology*. 2001;40(11):1238–1242. doi: 10.1093/rheumatology/40.11.1238.
38. Rizolli R., Biver B. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:98–109. doi: 10.1038/nrrheum.2014.188.
39. Mok C.C., Ho L.Y., Ma K.M. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone*. 2015;75:222–228. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.002.
40. Caporali R., Cimmino M.A., Ferraccioli G., Gerli R., Klersy C., Salvarani C., Montecucco C. Prednisolone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;141(7):493–500. doi: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00005.
41. van der Veen M.J., Dinant H.J., van Booma-Frankfort C., van Albada-Kuipers G.A., Bijlsma J.W. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis*. 1996;55(4):218–223. doi: 10.1136/ard.55.4.218.

References

1. Sатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М., Гордеев А.В. Polymyalgia rheumatica. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):215–227. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-215-227.
2. Sатыбалдыев А.М. The evolution of diagnosis of polymyalgia rheumatica. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):693–698. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-693-698.
3. Hunder G.G. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1071–1085. doi: 10.4065/81.8.1071.
4. Gonzalez-Gay M.A., Vazquez-Rodriguez T.R., Lopez-Diaz M.J., Miranda-Filloy J.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J., Llorca J. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1454–1461. doi: 10.1002/art.24459.
5. Neshor G., Breuer G.S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: 2016 update. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(4):e0035. doi: 10.5041/RMMJ.10262.
6. Gonzalez-Gay M.A. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(5):289–293. doi: 10.1016/j.semarthrit.2003.09.007.
7. Salvarani C., Pipitone N., Versari A., Hunder G.G. Clinical features of polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:509–521. doi: 10.1038/nrrheum.2012.97.
8. Camellino D., Cimmino M.A. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):77–86. doi: 10.1093/rheumatology/keq450.
9. Salvarani C., Barozzi L., Cantini F., Niccoli L., Boiardi L., Valentino M. et al. Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):758–761. doi: 10.1136/ard.2007.084723.
10. Salvarani C., Barozzi L., Boiardi L., Pipitone N., Bajocchi G.L., Macchioni P.L. et al. Lumbar interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatic. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):526–531. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23739147>.
11. Chou C.T., Schumacher H.R. Jr. Clinical and pathologic studies of synovitis polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum*. 1984;27(10):1107–1117. doi: 10.1002/art.1780271005.
12. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I., Barozzi L., Macchioni L., Niccoli L. et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) syndrome: a prospective follow up and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(4):230–236. doi: 10.1136/ard.58.4.230.
13. Salvarani C., Cantini F., Olivieri I., Hunder G.S. Polymyalgia rheumatic: A disorder of extraarticular synovial structures? *Rheumatology*. 1999;26(3):517–521. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090155>.
14. Kermani T.A., Warrington K.J. Polymyalgia rheumatic. *Lancet*. 2013;381(9860):63–72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60680-1.
15. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Vazquez-Caruncho M., Dababneh A., Hajeer A., Ollier W.E. The spectrum of polymyalgia rheumatic in north-western Spain: incidence and analysis of variable associated with relapse in a 10 year study. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1326–1332. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381051>.
16. Salvarani C., Cantini F., Macchioni P., Olivieri I., Niccoli L., Padula A., Boiardi L. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Arthritis Rheum*. 1998;41(7):1221–1226. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1221::AID-ART12>3.0.CO;2-W.
17. Pipitone N., Salvarani C. Update on polymyalgia rheumatic. *Eur J Intern Med*. 2013;24(7):583–589. doi: 10.1016/j.ejim.2013.03.003.
18. Salvarani C., Cantini F., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372(9634):234–245. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61077-6.

19. Yates M., Graham K., Watts R.A., MacGregor A.J. The prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic in UK primary care population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:285. doi: 10.1186/s12891-016-1127-3.
20. Pease C.T., Haugeberg G., Montague B., Hensor E.M., Bhakta B.B., Thomson W. et al. Polymyalgia rheumatic can be distinguished from late onset rheumatoid arthritis at baseline: results of a 5-yr prospective study. *Rheumatology.* 2009;48(2):123–127. doi: 10.1093/rheumatology/ken343.
21. Gonzales-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Salvarani C., Hunder G.G. Diagnostic approach in a patient presenting with polymyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(3):276–278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10410257>.
22. Bird H.A., Leeb B.F., Montecucco C.M., Misiuniene N., Neshor G., Pai S. et al. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatic. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(4):626–629. doi: 10.1136/ard.2004.025296.
23. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H., Schmidt W.A., Schirmer M., Salvarani C. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):484–492. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200329.
24. Gonzales-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Salvarani C., Hunder G.G. Diagnostic approach in a patient presenting with polymyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(3):276–278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10410257>.
25. Chuang T.Y., Hunder G.G., Ilstrup D.M., Kurland L.T. Polymyalgia rheumatic: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med.* 1982;97(5):672–680. doi: 10.7326/0003-4819-97-5-672.
26. Korkmaz C., Yildiz P. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and late-onset rheumatoid arthritis: Can they be components of a single disease process in elderly patients? *Eur J Rheumatol.* 2017;4(2):157–160. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.039.
27. Dasgupta B., DeJaco C. (eds). Differential diagnosis. In: *Polymyalgia rheumatic and Giant cell Arteritis*. Oxford: Oxford University Press; 2016. Available at: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198729204.001.0001/med-9780198729204>.
28. DeJaco C., Singh Y.P., Perel P. et al. Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1808–1817. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207578.
29. Satybalayev A.M. Rheumatic polymyalgia. In: Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017, pp. 205–209. (In Russ.)
30. Yates M., Watts R.A., Swords F., MacGregor A.J. Glucocorticoid withdrawal in polymyalgia rheumatica: the theory versus the practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):1–2. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079505>.
31. DeJaco C., Singh Y.P., Perel P., Hutchings A., Camellino D., Mackie S. et al. 2015 recommendations for management of Polymyalgia Rheumatica European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2015;67(10):2569–2580. doi: 10.1002/art.39333.
32. Maradit Kremers H., Reinalda M.S., Crowson C.S., Davis J.M. 3rd, Hunder G.G., Gabriel S.E. Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2007;57(2):279–286. doi: 10.1002/art.22548.
33. Gabriel S.E., Sunku J., Salvarani C., O'Fallon W.M., Hunder G.G. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1873–1878. doi: 10.1002/art.1780401022.
34. Myklebust G., Wilsaard T., Jacobsen B.K., Gran J.T. Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(1):38–41. doi: 10.1080/03009740310000382.
35. Kang J.H., Sheu J.J., Lin H.C. Polymyalgia rheumatica and the risk of stroke: a three-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(5):497–503. doi: 10.1159/000332031.
36. Rizolli R., Adachi J.D., Cooper C., Dere W., Devogelaer J.P., Diez-Perez A. et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(4):225–243. doi: 10.1007/s00223-012-9630-5.
37. Gran J.T., Myklebust G., Wilsaard T., Jacobsen B.K. Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology.* 2001;40(11):1238–1242. doi: 10.1093/rheumatology/40.11.1238.
38. Rizolli R., Biver B. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:98–109. doi: 10.1038/nrrheum.2014.188.
39. Mok C.C., Ho L.Y., Ma K.M. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone.* 2015;75:222–228. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.002.
40. Caporali R., Cimmino M.A., Ferraccioli G., Gerli R., Klersy C., Salvarani C., Montecucco C. Prednisolone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(7):493–500. doi: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00005.
41. van der Veen M.J., Dinant H.J., van Booma-Frankfort C., van Albada-Kuipers G.A., Bijlsma J.W. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis.* 1996;55(4):218–223. doi: 10.1136/ard.55.4.218.

Информация об авторе:

Светлова Марина Станиславовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; marinasvetlovacom@yandex.ru

Information about the author:

Marina S. Svetlova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185910, Russia; marinasvetlovacom@yandex.ru

Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия беременных: последствия для матери и плода, возможные пути решения

А.П. Магомедова, ORCID: 0000-0002-2882-8163, aidoxxa21@mail.ru

Н.А. Ломова✉, ORCID: 0000-0002-6090-586X, natasha-lomova@yandex.ru

Т.Э. Карапетян, ORCID: 0000-0003-0025-3182, tomamed02@mail.ru

Э.Ю. Амирасланов, ORCID: 0000-0001-5601-1241, eldis@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В настоящее время дефицит железа как с анемией, так и без нее у беременных встречается достаточно часто. Фактически в мире почти 30% женщин репродуктивного возраста страдают анемией, а распространенность ее во время беременности оценивается в 38%. Хотя дефицит железа (ЖД) – не единственная причина анемии, но наиболее часто встречаемая. Стратегии снижения уровня анемии среди беременных часто оказываются неэффективными, и по данным ВОЗ тяжелая анемия может существенно увеличить риск материнской смертности. Таким образом, текущие рекомендации по скринингу и лечению ЖД-анемии (ЖДА) у беременных и новорожденных требуют пересмотра.

Тяжелая анемия может существенно увеличить риск материнской смертности и отрицательно сказаться на развитии плода и новорожденного. В этом обзоре мы анализируем доступные данные об эпидемиологии и последствиях дефицита железа у матерей и младенцев, текущие стратегии лечения и рекомендации по скринингу, а также изучаем лечение ЖДА у беременных и новорожденных и проблему низкой комплаентности пациентов с латентным дефицитом железа.

Одним из составляющих успеха в лечении ЖДА и особенно латентных форм дефицита железа у беременных женщин является непрерывный продолжительный курс приема пероральных форм железа. Зачастую низкая комплаентность пациенток приводит к плохим результатам терапии и неверным выводам о неэффективности пероральных форм железа в борьбе с ЖДА. Проанализированные нами данные говорят о возможности увеличения приверженности к лечению ЖДА беременных женщин.

Ключевые слова: латентный дефицит железа, анемия, скрининг, перинатальные осложнения, комплаентность

Для цитирования: Магомедова А.П., Ломова Н.А., Карапетян Т.Э., Амирасланов Э.Ю. Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия беременных: последствия для матери и плода, возможные пути решения. *Медицинский совет*. 2021;(4):170–173. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-170-173.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Latent iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy: effects on maternal and fetal health, possible ways to solve the problem

Aida P. Magomedova, ORCID: 0000-0002-2882-8163, aidoxxa21@mail.ru

Natalia A. Lomova✉, ORCID: 0000-0002-6090-586X, natasha-lomova@yandex.ru

Tamara Eh. Karapetyan, ORCID: 0000-0003-0025-3182, tomamed02@mail.ru

Elrad Yu. Amirasanov, ORCID: 0000-0001-5601-1241, eldis@mail.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Iron deficiency with or without anemia in pregnant women is quite common today. In fact, anemia affects nearly 30% of women of reproductive age, and its prevalence among pregnant women is estimated to be 38% worldwide. Although iron deficiency (IR) is not the only cause of anemia, it is the most prevalent one. Anemia-reduction strategies among pregnant women are often ineffective, and severe anemia can greatly increase the risk of maternal mortality, as reported by WHO. Now therefore, the current guidelines for screening and treatment of ID-anemia (IDA) in pregnant women and new-borns require change.

Severe anemia can greatly increase the risk of maternal death and adversely affect a developing fetus and new-born. In this review, we analyse the available data on the epidemiology and the effects of iron deficiency on mothers and infants, current treatment strategies and screening recommendations, as well as examine the treatment of IDA in pregnant women and new-borns and the problem of poor compliance in patients with latent iron deficiency.

A continuous long-term course of administration of oral iron supplements is one of the components of success in the treatment of IDA, and particularly latent forms of iron deficiency in pregnant women. It is often the case that poor patients' compli-

ance with therapy leads to poor treatment outcomes and misleading conclusions about the ineffectiveness of oral iron dosage forms in the battle against IDA. The data we have analysed suggest the possibility of increasing compliance with IDA treatment in pregnant women.

Keywords: latent iron deficiency, anemia, screening, perinatal complications, compliance

For citation: Magomedova A.P., Lomova N.A., Karapetyan T.Eh., Amiraslanov E.Yu. Latent iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy: effects on maternal and fetal health, possible ways to solve the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):170–173. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-170-173.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Систематический анализ мировых тенденций распространенности анемии по оценкам на 2021 г. выявил 32 млн беременных и 273 млн детей с анемией [1]. В настоящее время анемия остается серьезной проблемой глобального здравоохранения, особенно в странах с низким и средним уровнями доходов, где практически у 50% беременных диагностируется данное осложнение.

Хотя дефицит железа – не единственная, но наиболее часто встречаемая причина анемии. Стратегии снижения уровня анемии среди беременных часто оказываются неэффективными, и по данным ВОЗ тяжелая анемия может существенно увеличить риск материнской смертности [2]. Таким образом, текущие рекомендации по скринингу и лечению ЖДА-анемии (ЖДА) у беременных и новорожденных требуют пересмотра.

В мире около 30% женщин репродуктивного возраста страдают анемией, а во время беременности ее распространенность выявляется в 38% случаев [3]. Таким образом, мы рассмотрим последствия анемии для матери и ребенка, в т. ч. и латентный дефицит железа, а также варианты медикаментозной коррекции. В настоящее время существует немного проспективных исследований, доказывающих преимущества рутинного скрининга и приема добавок, но многочисленные клинические исследования показывают, что ЖДА у матерей и новорожденных вызывает ряд осложнений. Исследования на животных предоставляют убедительные доказательства того, что недостаток уровня железа в организме беременной во время критических этапов развития мозга плода приводит к изменениям метаболических процессов мозга, нейротрансмиссии, эпигенетике и миелинизации, которые сохраняются на протяжении всего развития [4]. Рост мозга у плода и новорожденного требует полноценного уровня сывороточного железа, а его нехватка приводит к неблагоприятному воздействию на процессы миелинизации, синтез нейромедиаторов и правильное программирование мозга, вызывая целый ряд осложнений [4–6].

Низкие концентрации ферритина в сыворотке крови матери связаны с возникновением ЖДА у новорожденных [7]. При этом статистически значимо увеличиваются как когнитивные, так и поведенческие аномалии [8], реализующиеся вплоть до 19 лет [9]. Есть доказательства

того, что у детей с ЖДА в возрасте от 6 до 24 мес. увеличивается риск ухудшения когнитивных, моторных, социально-эмоциональных функций, а также нейрофизиологическое развитие [10–12]. Помимо прямого воздействия на развитие мозга плода, у матерей с дефицитом железа частота преждевременных родов увеличивается в два раза, а риск рождения детей с низкой массой тела (маловесного плода) – в три.

Материнская ЖДА связана с повышенным риском оперативного родоразрешения, возникновения кровотечения в родах с последующей трансфузией донорских компонентов крови, преэклампсии, отслойки плаценты, плохого заживления ран, сердечной недостаточности вплоть до летальных исходов [11, 13, 14].

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Потребность в железе резко возрастает во время беременности в связи с адаптационными механизмами увеличения объема эритроцитов, обусловленных ростом плода и плаценты [15]. По данным T.O. Scholl [16], потребность в железе во время беременности может превышать 1 000 мг, из которых 500 мг требуется для красных кровяных телец, 300–350 мг – для развивающегося плода и плаценты. При этом рутинный скрининг беременных охватывает только уже выявление дебюта анемии. Низкая концентрация гемоглобина может свидетельствовать лишь о 55% ЖДА [17]. Скрининг на неонатальную идентификацию с использованием общего анализа крови неинформативен при легкой или умеренной форме ЖДА [18]. Задержка нервного развития плода, связанная с ЖДА, может возникать еще до появления анемии. Определение ферритина, цинк-протопорфирина, содержания гемоглобина – это наиболее чувствительные тесты у новорожденных [19–22].

Диагноз анемии у матери может быть поставлен с помощью легкодоступных недорогих анализов крови, которые должны включать общий анализ крови, содержание железа в сыворотке и общее содержание железа, связывающую способность, процент насыщения трансферина и ферритин сыворотки. Рекомендации ВОЗ по анемии во время беременности определяют уровень гемоглобина < 11 г/дл на любом сроке гестации [23]. Центр по кон-

тролю за заболеваниями и профилактики (CDC) определяет анемию при уровне гемоглобина < 11 г/дл в течение первого и третьего триместров и $< 10,5$ г/дл во втором триместре [12]. Даже при отсутствии выраженной анемии ЖДА должна диагностироваться при уровнях трансферрина $< 20\%$ и/или ферритина < 30 нг/мл. ЖДА может быть заподозрена, когда присутствуют специфические симптомы, такие как пагофагия (тяга к льду), другие формы фагий или синдром беспокойных ног, трещины углов рта (угловой хейлоз), горизонтальные линии на ногтях (койлонихия) и деаппилиция языка.

В настоящее время пероральное железо остается терапией выбора при ЖДА. Данная терапия эффективна и хорошо переносится, стоит недорого и удобна в применении. Однако возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Прием перорального железа усиливает запоры, которые часто встречаются во время беременности из-за высокого уровня гормона прогестерона.

В третьем триместре абсорбция в кишечнике беременной женщины снижается, в результате чего низкая эффективность препарата побуждает увеличивать частоту приема. Вероятная неэффективность лечения подтверждается тем, что пероральный прием железа повышает уровень гепсидина в сыворотке, снижая абсорбцию и утилизацию [24]. Проводимое проспективное исследование продемонстрировало повышенное всасывание меченым радиоактивным изотопом сульфата железа в сравнении с альтернативным лечением два раза в день [25].

Доказано, что внутривенное железо безопасно и эффективно. Практический бюллетень АСОГ опубликовал данные, что внутривенное введение железа рекомендуется «редким пациентам, которые не переносят или отказываются принимать терапевтические дозы перорального железа». При этом пациентам с тяжелой формой ЖДА может быть полезно парентеральное введение железа [26]. Британский королевский колледж акушеров-гинекологов (Великобритания) указывает на то, что «парентеральное железо следует рассматривать со второго триместра и в послеродовом периоде для женщин с подтвержденным диагнозом ЖДА, которые не отвечают на пероральное введение железа или не переносят его» [27, р. 589].

Одним из составляющих успеха в лечении ЖДА и особенно латентных форм дефицита железа у беременных женщин является непрерывный продолжительный курс приема пероральных форм железа. Зачастую низкая комплаентность пациенток приводит к плохим результатам терапии и неверным выводам о неэффективности пероральных форм железа в борьбе с ЖДА.

Комплаентность определяется множеством факторов, среди которых: удобство приема препарата, озабоченность собственным заболеванием, контакт врача и пациента, тяжесть побочных эффектов на фоне приема препарата и др. Одним из возможных решений данной проблемы является назначение таких форм препаратов железа, которые могли бы удовлетворить запросам беременной женщины.

На сегодняшний день существуют препараты железа в форме жевательных таблеток и сиропа, которые являются одной из самых удобных для приема внутрь лекарственных форм. В таких препаратах железо находится в виде гидроксида с полимальтозой. Комплекс железа (III) гидроксида с полимальтозой не обладает прооксидантными свойствами, присущими солям железа (II). Показаниями к приему таких препаратов служат лечение латентного дефицита железа, ЖДА и профилактика дефицита железа при беременности. Препараты трехвалентного железа рекомендуется употреблять во время или сразу после приема пищи. Жевательные таблетки можно разжевывать или глотать целиком. Ежедневную дозу можно разделить на несколько приемов или принять за 1 раз. Сироп можно смешивать с фруктовыми или овощными соками или добавлять в детское питание.

При ЖДА продолжительность лечения должна составлять в среднем 4–6 мес., может проводиться в непрерывном режиме в течение всего срока гестации и после родов в профилактическом режиме. Побочные эффекты при приеме препаратов трехвалентного железа включают чувство тяжести в области эпигастрия, тошноту, запор, диарею. Они являются преходящими и редко приводят к отказу от дальнейшей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ожидании проспективных клинических испытаний и с опорой на большое количество опубликованных доказательств, подтверждающих пользу скрининга на латентные формы ЖДА и перорального приема добавок, мы рекомендуем следующее:

1. Важно проводить скрининг на латентный дефицит железа у всех беременных женщин независимо от уровня гемоглобина.
2. Необходимо начинать пероральную терапию препаратами железа при его выявленном дефиците независимо от диагностированной ЖДА.
3. Пероральное железо, если дефицит железа присутствует в первом и втором триместрах, – препарат выбора (внутривенное введение железа в первом и втором триместрах беременности не рекомендовано для широкого использования из-за отсутствия данных о безопасности). Если ЖДА сохраняется на фоне терапии пероральными формами железа, следует рассмотреть вопрос о внутривенном введении железа однократно.
4. При выборе препарата железа для перорального приема следует выбирать удобные для беременной женщины формы, так как высокая комплаентность пациента – основа успешного лечения ЖДА.
5. Все новорожденные из группы высокого риска (включая недоношенных детей, детей от матерей с диабетом, дефицитом железа, курящих беременных) должны пройти обследование при рождении на ЖДА. 

Поступила / Received 02.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021
Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы / References

- Cantor A.G., Bougatsos C., Dana T., Blazina I., McDonagh M. Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(8):566–576. doi: 10.7326/M14-2932.
- Daru J., Zamora J., Fernández-Félix B.M., Vogel J., Oladapo O.T., Morisaki N. et al. Risk of Maternal Mortality in Women with Severe Anaemia during Pregnancy and Post Partum: A Multilevel Analysis. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e548–e554. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30078-0.
- Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J., Flaxman S.R., Branca F. et al. Global, Regional, and National Trends in Haemoglobin Concentration and Prevalence of Total and Severe Anaemia in Children and Pregnant and Non-Pregnant Women for 1995–2011: A Systematic Analysis of Population-Representative Data. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e16–e25. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
- Tran P.V., Fretham S.J., Carlson E.S., Georgieff M.K. Long-Term Reduction of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Activity after Fetal-Neonatal Iron Deficiency in Adult Rats. *Pediatr Res.* 2009;65(5):493–498. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819d90a1.
- Zamora T.G., Guiang S.F. 3rd, Widness J.A., Georgieff M.K. Iron Is Prioritized to Red Blood Cells over the Brain in Phlebotomized Anemic Newborn Lambs. *Pediatr Res.* 2016;79(6):922–928. doi: 10.1038/pr.2016.20.
- Condon E.L., Westerlund A., Algarin C.R., Peirano P.D., Gregas M., Lozoff B., Nelson C.A. Iron Deficiency in Infancy Is Associated with Altered Neural Correlates of Recognition Memory at 10 Years. *J Pediatr.* 2012;160(6):1027–1033. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.011.
- Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double Burden of Iron Deficiency in Infancy and Low Socioeconomic Status: A Longitudinal Analysis of Cognitive Test Scores to Age 19 Years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(11):1108–1113. doi: 10.1001/archpedi.160.11.1108.
- Tran P.V., Kennedy B.C., Lien Y.C., Simmons R.A., Georgieff M.K. Fetal Iron Deficiency Induces Chromatin Remodeling at the Bdnf Locus in Adult Rat Hippocampus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(4):R276–R282. doi: 10.1152/ajpregu.00429.2014.
- Shao J., Lou J., Rao R., Georgieff M.K., Kaciroti N., Felt B.T. et al. Maternal Serum Ferritin Concentration Is Positively Associated with Newborn Iron Stores in Women with Low Ferritin Status in Late Pregnancy. *J Nutr.* 2012;142(11):2004–2009. doi: 10.3945/jn.112.162362.
- Lozoff B. Iron Deficiency and Child Development. *Food Nutr Bull.* 2007;28(4 Suppl):S560–S571. doi: 10.1177/15648265070284S409.
- Drukler L., Hants Y., Farkash R., Ruchlemer R., Samueloff A., Grisar-Granovsky S. Iron Deficiency Anemia at Admission for Labor and Delivery Is Associated with an Increased Risk for Cesarean Section and Adverse Maternal and Neonatal Outcomes. *Transfusion.* 2015;55(12):2799–2806. doi: 10.1111/trf.13252.
- Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-3):1–29. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00051880.htm>.
- Zimmermann M.B., Burgi H., Hurrell R.F. Iron Deficiency Predicts Poor Maternal Thyroid Status during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3436–3440. doi: 10.1210/jc.2007-1082.
- Auerbach M., James S.E., Nicoletti M., Lenowitz S., London N., Bahrain H.F. et al. Results of the First American Prospective Study of Intravenous Iron in Oral Iron-Intolerant Iron-Deficient Gravidas. *Am J Med.* 2017;130(12):1402–1407. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.025.
- Achebe M.M., Gafter-Gvili A. How I Treat Anemia in Pregnancy: Iron, Cobalamin, and Folate. *Blood.* 2017;129(8):940–949. doi: 10.1182/blood-2016-08-672246.
- Scholl T.O. Maternal Iron Status: Relation to Fetal Growth, Length of Gestation, and Iron Endowment of the Neonate. *Nutr Rev.* 2011; 69(1 Suppl.):S23–S29. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00429.x.
- Johnson S., Lang A., Sturm M., O'Brien S.H. Iron Deficiency without Anemia: A Common Yet Under-Recognized Diagnosis in Young Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(6):628–631. doi: 10.1016/j.jpog.2016.05.009.
- Lorenz L., Peter A., Poets C.F., Franz A.R. A Review of Cord Blood Concentrations of Iron Status Parameters to Define Reference Ranges for Preterm Infants. *Neonatology.* 2013;104(3):194–202. doi: 10.1159/000353161.
- Cusick S.E., Georgieff M.K., Rao R. Approaches for Reducing the Risk of Early-Life Iron Deficiency-Induced Brain Dysfunction in Children. *Nutrients.* 2018;10(2):227. doi: 10.3390/nu10020227.
- German K., Vu P.T., Grelli K.N., Denton C., Lee G., Juul S.E. Zinc Protoporphyrin-to-Heme Ratio and Ferritin as Measures of Iron Sufficiency in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr.* 2018;194:47–53. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.041.
- Siddappa A.M., Rao R., Long J.D., Widness J.A., Georgieff M.K. The Assessment of Newborn Iron Stores at Birth: A Review of the Literature and Standards for Ferritin Concentrations. *Neonatology.* 2007;92(2):73–82. doi: 10.1159/000100805.
- Lorenz L., Arand J., Büchner K., Wacker-Gussmann A., Peter A., Poets C.F., Franz A.R. Reticulocyte Haemoglobin Content as a Marker of Iron Deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F198–F202. doi: 10.1136/archdischild-2014-306076.
- World Health Organization. *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control.* Geneva: WHO; 2001. 114 p. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/.
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Коррекция железодефицитной анемии у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2018;(8):106–110. doi: 10.18565/aig.2018.8.106-110.
- Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I. Correction of Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(8):106–110. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.8.106-110.
- Stoffel N.U., Cercamondi C.I., Brittenham G., Zeder C., Geurts-Moespot A.J., Swinkels D.W. et al. Iron Absorption from Oral Iron Supplements Given on Consecutive versus Alternate Days and as Single Morning Doses versus Twice-Daily Split Dosing in Iron-Depleted women: Two Open-Label, Randomised Controlled Trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e524–e533. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):201–207. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181809c0d.
- Pavord S., Myers B., Robinson S., Allard S., Strong J., Oppenheimer C. UK Guidelines on the Management of Iron Deficiency in Pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156(5):588–600. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x.

Информация об авторах:

Магомедова Аида Пирмагомедовна, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; Россия, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aidoxha21@mail.ru

Ломова Наталья Анатольевна, к.м.н., научный сотрудник института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; Россия, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; natasha-lomova@yandex.ru

Карапетян Тамара Эдуардовна, д.м.н., старший научный сотрудник института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; Россия, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tomamed02@mail.ru

Амирасланов Эльрад Юсифович, к.м.н., заведующий акушерским отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; Россия, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; eldis@mail.ru

Information about the authors:

Aida P. Magomedova, Resident Medical Practitioner, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aidoxha21@mail.ru

Natalia A. Lomova, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; natasha-lomova@yandex.ru

Tamara E. Karapetyan, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tomamed02@mail.ru

Elrad Yu. Amiraslanov, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; eldis@mail.ru

Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии

Ю.В. Тезиков^{1✉}, ORCID: 0000-0002-8946-501X, yra.75@inbox.ru

И.С. Липатов¹, ORCID: 0000-0001-7277-7431, i.lipatoff2012@yandex.ru

А.Р. Азаматов², ORCID: 0000-0003-0372-6889, azamatov.amir@yandex.ru

Э.М. Зуморина², ORCID: 0000-0002-0140-5566, ellina.zumorina@yandex.ru

М.С. Амосов², ORCID: 0000-0002-7487-3280, jyckee@mail.ru

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89

² Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, Ташкентская ул., д. 159

Резюме

Введение. Преэклампсия (ПЭ) продолжает оставаться ведущей проблемой акушерства. Существующие методы прогнозирования ПЭ показывают недостаточную эффективность, в связи с чем актуальным остается поиск новых предикторов.

Цель. Разработать метод этапной стратификации беременных по риску реализации ПЭ на основе выявленных дисметаболических особенностей патогенеза данного осложнения гестации.

Материал и методы. Проведено динамическое клинико-лабораторное обследование 180 беременных с независимыми факторами высокого риска ПЭ. Клиническая реализация ПЭ выявлена у 89 женщин, которые вошли в I группу. II (контрольную) группу составили 30 здоровых беременных с физиологической гестацией.

Результаты и обсуждение. У женщин с ПЭ выявлено статистически значимое нарастание характерных для физиологической беременности диабетогенных и атерогенных сдвигов, изменений гормональных, эндотелиально-гемостазиологических, провоспалительных и плацентарных показателей, направленных на энергопластическое обеспечение плода. Результаты лабораторного обследования, статистической обработки данных показали, что наиболее значимыми патогенетическими механизмами развития ПЭ являются патологические инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, выступающие базовым звеном и инициирующие атерогенную трансформацию липидного профиля, провоспалительные, иммунометаболические нарушения, протромботический статус, гиперлептемию, гиперурикемию, антиангиогенное состояние и эндотелиальную дисфункцию, что свидетельствует о выраженной клинико-патогенетической схожести ПЭ и метаболического синдрома. Выявленные особенности патогенеза ПЭ нашли свое отражение в методе этапной риск-стратификации беременных: модели оценки индивидуального риска реализации ПЭ включили в качестве переменных уровни инсулина, ФРП, ПАМГ-1 и ФНО-α в 11–14 нед. гестации; уровни инсулина, мочевой кислоты, ФНО-α и средний объем тромбоцита – в 18–21 нед. гестации (I триместр: AUC = 0,886, Se = 86,7%, Sp = 84,3%; II триместр: AUC = 0,874, Se = 83,3%, Sp = 87,2% при $p < 0,001$).

Заключение. Применение разработанного патогенетически обоснованного метода этапной стратификации беременных по риску ПЭ позволяет назначить и/или усилить профилактические мероприятия, снизить частоту формирования тяжелых и осложненных форм ПЭ, улучшить гестационные и перинатальные исходы.

Ключевые слова: преэклампсия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, патогенез, прогностические модели

Для цитирования: Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р., Зуморина Э.М., Амосов М.С. Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии. *Медицинский совет.* 2021;(4):174–184. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-174-184.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stage stratification of pregnant women at risk of preeclampsia

Yuri V. Tezikov^{1✉}, ORCID: 0000-0002-8946-501X, yra.75@inbox.ru

Igor S. Lipatov¹, ORCID: 0000-0001-7277-7431, i.lipatoff2012@yandex.ru

Amir R. Azamatov², ORCID: 0000-0003-0372-6889, azamatov.amir@yandex.ru

Ellina M. Zumorina², ORCID: 0000-0002-0140-5566, ellina.zumorina@yandex.ru

Mikhail S. Amosov², ORCID: 0000-0002-7487-3280, jyckee@mail.ru

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia

Abstract

Introduction. Pre-eclampsia (PE) continues to be the leading problem in obstetrics. The existing methods for predicting PE show insufficient efficiency, and therefore the search for new predictors of PE remains relevant.

The goal of the study. To develop a method for staged stratification of pregnant women to the risk of PE according on the basis of the revealed dismetabolic features of the pathogenesis of this complication of gestation.

Material and methods. A dynamic clinical and laboratory examination of 180 pregnant women with independent factors of high risk of PE was carried out. PE was revealed in 89 women who made up group I. Group II (control) consisted of 30 healthy pregnant women with the physiological gestation.

Results and discussion. A statistically significant increase in diabetogenic and atherogenic changes characteristic of physiological pregnancy, changes in hormonal, endothelial-hemostasiological, pro-inflammatory and placental parameters aimed at the energy and plastic supply of the fetus was revealed in women with PE. The results of laboratory examination, statistical data processing showed that the most significant pathogenetic mechanisms of development of PE are pathological insulin resistance (IR) and hyperinsulinemia (HI), which act as the basic link and initiate atherogenic transformation of the lipid profile, pro-inflammatory and immunometabolic disorders, prothrombotic status, hyperleptinemia, hyperuricemia, antiangiogenic state and endothelial dysfunction, which indicates a pronounced pathogenetic and clinical similarity of PE and metabolic syndrome. The revealed features of the pathogenesis of PE were reflected in the method of staged risk stratification of pregnant women: the models for assessing the individual risk of PE implementation included the levels of insulin, PlGF, PAMG-1, and TNF- α at 11–14 weeks of gestation; levels of insulin, uric acid, TNF- α , and mean platelet volume at 18–21 weeks of gestation (I trimester – AUC = 0.886, Se = 86.7%, Sp = 84.3%; II trimester – AUC = 0.874, Se = 83.3%, Sp = 87.2%, $p < 0.001$).

Conclusion. Practical application of the developed pathogenetically substantiated method of staged stratification of pregnant women by the risk of PE implementation will justify the appointment and enhancement of preventive measures, reduce the incidence of severe and complicated forms of PE, and improve gestational and perinatal outcomes.

Keywords: preeclampsia, metabolic syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, pathogenesis, prognostic models

For citation: Tezikov Y.V., Lipatov I.S., Azamatov A.R., Zumorina E.M., Amosov M.S. Stage stratification of pregnant women at risk of preeclampsia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):174–184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-174-184.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные достижения медицинской науки, преэклампсия (ПЭ) продолжает оставаться ведущей проблемой акушерства в России и мире. Так, результаты исследования материнской смертности и near miss в Московской области за последние 5 лет показали, что среди причин ПЭ вышла на первое место [1, 2]. Клинические неудачи отчасти определяются значительной частотой тяжелых и осложненных форм ПЭ уже при первичном контакте с пациентками, что связано со сложностями прогнозирования данного осложнения. В литературе представлены различные подходы к прогнозированию ПЭ, однако их применение на практике отражает неудовлетворительную эффективность и запоздалую диагностику ПЭ [3]. Примененные прогностические алгоритмы для формирования групп высокого риска реализации ПЭ в таких крупномасштабных рандомизированных исследованиях, как ASPRE, HERPE, EPPI, основанные на клинико-анамнестических данных, среднем АД, пульсационном индексе маточных артерий, плацентарных факторах, имеют чувствительность от 5 до 30% [4, 5]. Валидация современных алгоритмов прогнозирования ПЭ на российской популяции, включающих фактор роста плаценты, ассоциированный с беременностью протеин А, растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1, показала чувствительность тестов 32–58% в отношении ранней ПЭ, 26–37% – для поздней ПЭ [6]. В связи с этим актуальным остается поиск более эффективных предикторов ПЭ, что заставляет исследователей углубленно изучать новые патогенетические механизмы данного осложнения беременности.

В настоящее время в развитии акушерской патологии все бóльшая роль отводится дисметаболическим наруше-

ниям, так как уже в самой физиологии беременности заложены процессы, находящие свое отражение при метаболическом синдроме (МС), в связи с чем беременность представляется естественной моделью МС [7, 8]. Принимая во внимание тот факт, что ПЭ является болезнью дезадаптации, дисметаболические механизмы могут иметь важную патогенетическую роль в развитии ПЭ. Раскрытие истинных патогенетических механизмов развития ПЭ позволит разработать высокоэффективные прогностические модели, а также предоставит новые возможности в вопросах профилактики, ранней диагностики и лечения ПЭ.

Цель исследования – разработать метод этапной стратификации беременных по риску реализации ПЭ на основе выявленных дисметаболических особенностей патогенеза данного осложнения гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проспективного исследования проведено углубленное динамическое клинико-лабораторное обследование 210 беременных, наблюдавшихся в женских консультациях Самары и родоразрешенных на базе Самарского областного перинатального центра в период с 2016 по 2020 г. У 180 обследованных беременных имелись независимые факторы высокого риска развития ПЭ [9]: отягощенный ПЭ акушерский анамнез – 40,0% (72), отягощенный ПЭ семейный анамнез – 39,4% (71), первобеременные позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) – 20,6% (37). Реализация ПЭ диагностирована в 49,4% (89) наблюдений, которые составили I группу сравнения. II группа (контрольная) была представлена 30 здоровыми беременными с физиологическим течением гестации. Критериями включения в I группу являлись:

реализация ПЭ у женщин группы высокого риска; зафиксированные в медицинской документации догестационные уровень АД < 130 и < 85 мм рт. ст., ИМТ 18,5–24,9 кг/м², отсутствие метаболических нарушений. Критерии исключения из исследования: нарушения углеводного обмена, выявленные до беременности; гестационный СД; тяжелые соматическая, аутоиммунная и инфекционная патологии; аномалии половых органов; СПКЯ; беременность после ВРТ; врожденная патология плода.

Всем женщинам в сроках 11–14 и 18–21 нед. гестации было проведено лабораторное обследование, включающее определение метаболических (глюкоза венозной крови, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), отношение ТГ/ЛПВП, мочевая кислота) и гормональных (инсулин, плацентарный лактоген (ПЛ), лептин) показателей, маркеров провоспалительного (ФНО- α) и протромботического (средний объем тромбоцита) статусов, эндотелиальной дисфункции (циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК)), плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) и фактора роста плаценты (ФРП).

В ходе лабораторной диагностики использовались биохимический анализатор Architect c4000 (Abbott, США), гематологический анализатор Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). В диагностике и определении степени тяжести ПЭ применялись критерии ВОЗ, представленные в клиническом протоколе МЗ РФ [9]. Степень тяжести плацентарной недостаточности оценивалась с применением классификации А.Н. Стрижакова и др. (2014) [10].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена на базе программы IBM SPSS Statistics 25 NCIMAGO 5.0 (IBM, США, лицензия № 5725-A54) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Критерии Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка применялись для оценки нормальности распределения значений показателей. В качестве описательных статистик для количественных признаков применялись медиана (Me) с межквартильным размахом [Q_1 (25%); Q_3 (75%)] ввиду непараметрического распределения всех показателей. Сравнение групп проводилось по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Вклад отдельных лабораторных показателей в прогнозирование ПЭ оценивался одномерной и многомерной логистической регрессией. Для оценки качества прогноза использовали ROC-анализ [11]. Возможность применения предложенных прогностических моделей в практике оценена тестами клинической эпидемиологии [12]. Результаты расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди женщин с отягощенным ПЭ акушерским анамнезом ПЭ развилась в 63,9% (46/72) наблюдений, у беременных с отягощенным ПЭ семейным анамнезом в 50,7% (36/71), у первобеременных позднего репродук-

тивного возраста в 18,9% (7/37) наблюдений. Умеренная ПЭ у женщин I группы имела место в 62,9% (56/89), тяжелая – в 37,1% (33/89) наблюдений. Оценка срока клинической реализации ПЭ показала, что ранняя ПЭ отмечена у 34,8% (31/89) женщин, поздняя (после 34 нед.) – у 65,2% беременных I группы. В ходе анализа гестационных осложнений у беременных с ПЭ выявлено, что наибольшую частоту имели: угроза прерывания беременности – 31,5% (28/89), угроза преждевременных родов – 29,2% (26/89), преждевременные роды – 23,6% (21/89), хроническая плацентарная недостаточность – 40,4% (36/89), связанная с ней задержка развития плода, развившаяся в 24,7% (22/89) наблюдений.

Результаты динамического лабораторного обследования беременных групп сравнения представлены в *табл. 1*.

Рассматривая особенности лабораторных сдвигов во время беременности, необходимо отметить, что все они представляют собой механизмы гестационной адаптации, направленные на вынашивание беременности [13]. Динамическое обследование беременных с физиологической гестацией показало нарастание уровня инсулина и HOMA-IR в 1,18 ($p = 0,04$) и 1,16 ($p = 0,15$) раза соответственно. Полученные результаты согласуются с широко известными данными о формировании при гестации физиологической инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), посредством которых реализуется важная функция беременности – энергетическое и пластическое обеспечение развивающегося плода [14, 15]. У беременных с ПЭ уровни инсулина и HOMA-IR статистически значимо превышали показатели контрольной группы на обоих сроках обследования ($p < 0,001$), что свидетельствует о формировании патологических ИР и ГИ, которые вне беременности выступают ведущими механизмами формирования метаболического синдрома, эссенциальной артериальной гипертензии, СД 2-го типа [16].

В норме у беременных на фоне физиологических ИР и ГИ происходит переключение с углеводного типа энергообеспечения на липидный, при этом возникающее ограничение внутриклеточного поступления глюкозы у женщины ввиду ее перенаправления к плоду компенсируется нарастанием атерогенных фракций липидов, обеспечивающих энергетические потребности материнского организма [15, 17]. Результаты обследования контрольной группы согласуются с указанными закономерностями (*табл. 1*). В то же время у женщин с ПЭ выявлено значительное преобладание уровней ТГ, ЛПВП, отношения ТГ/ЛПВП по сравнению с контролем ($p_{ТГ}, p_{ЛПВП}, p_{ТГ/ЛПВП} < 0,001$), что свидетельствует о формировании при ПЭ атерогенных нарушений, отражающих ее сходство с МС.

В рамках нормы беременности роль регулятора процессов формирования диabetогенных (ИР и ГИ) и атерогенных сдвигов отведена плаценте, секретирующей значительное количество контринсулярных факторов [18]. Так, при динамическом обследовании (от 11–14 к 18–21 нед.) у беременных контрольной группы статистически значимо нарастало содержание ПЛ, ПАМГ-1, лептина, ФНО- α ($p_{ПЛ}, p_{ПАМГ-1}, p_{леп}, p_{ФНО-\alpha} < 0,001$). При этом в I группе выявлено статистически значимое пре-

● **Таблица 1.** Уровни лабораторных показателей у беременных в группах сравнения в 11–14 и 18–21 нед. гестации (Me [Q₁; Q₃])
 ● **Table 1.** The levels of laboratory parameters in pregnant comparison groups at 11–14 weeks and 18–21 weeks of gestation (Me [Q₁; Q₃])

Срок гестации, нед.	I группа (n = 89)	II группа (n = 30)	p
Глюкоза (ммоль/л)			
11–14	4,4 [3,9; 4,8]	4,5 [4,0; 4,8]	0,78
18–21	4,2 [3,8; 4,7]	4,4 [4,0; 4,8]	0,68
НОМА-IR			
11–14	1,84 [1,61; 2,15]	1,40 [1,12; 1,58]	< 0,001
18–21	3,06 [2,71; 3,32]	1,62 [1,18; 1,96]	< 0,001
ТГ (ммоль/л)			
11–14	1,98 [1,86; 2,08]	1,69 [1,45; 1,82]	< 0,001
18–21	2,85 [2,63; 3,02]	2,03 [1,87; 2,20]	< 0,001
ЛПВП (ммоль/л)			
11–14	1,25 [1,18; 1,33]	1,35 [1,29; 1,40]	< 0,001
18–21	1,16 [1,10; 1,22]	1,23 [1,18; 1,29]	< 0,001
ТГ / ЛПВП			
11–14	1,58 [1,40; 1,76]	1,25 [1,06; 1,41]	< 0,001
18–21	2,46 [2,21; 2,69]	1,63 [1,45; 1,83]	< 0,001
Мочевая кислота (мкмоль/л)			
11–14	197,4 [170,6; 215,3]	184,7 [163,4; 207,9]	0,32
18–21	292,6 [268,1; 320,4]	217,3 [188,7; 238,5]	< 0,001
Инсулин (пмоль/мл)			
11–14	69,8 [59,6; 80,3]	50,6 [40,7; 58,1]	< 0,001
18–21	125,4 [116,9; 134,7]	59,8 [50,3; 68,5]	< 0,001
Лептин (нг/мл)			
11–14	32,5 [25,8; 36,4]	18,9 [13,6; 23,2]	< 0,001
18–21	62,4 [56,4; 69,6]	22,4 [17,1; 28,3]	< 0,001
Плацентарный лактоген (мг/л)			
11–14	5,7 [4,1; 7,0]	2,1 [0,9; 3,1]	< 0,001
18–21	9,3 [7,6; 10,2]	4,2 [3,3; 5,6]	< 0,001
ФНО-α (пг/мл)			
11–14	10,4 [7,2; 13,1]	4,9 [3,6; 6,1]	< 0,001
18–21	16,9 [14,0; 18,8]	9,7 [7,2; 11,2]	< 0,001
ЦЭК (кл/100 мкл)			
11–14	18 [14; 22]	16 [13; 20]	0,35
18–21	37 [32; 41]	20 [15; 24]	< 0,001
Средний объем тромбоцита (фл)			
11–14	7,19 [6,82; 7,43]	7,12 [6,85; 7,31]	0,41
18–21	8,34 [8,05; 8,76]	7,34 [7,15; 7,59]	< 0,001
ФРП (пг/мл)			
11–14	213 [182; 236]	237 [204; 270]	< 0,001
18–21	294 [268; 322]	421 [385; 467]	< 0,001
ПАМГ-1 (нг/мл)			
11–14	23,2 [17,8; 28,1]	10,1 [7,5; 13,2]	< 0,001
18–21	36,6 [31,9; 40,9]	17,4 [13,2; 21,1]	< 0,001

Примечание. Расчет статистической значимости по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

вышение указанных показателей по сравнению с контролем, что объясняет формирование патологических уровней ИР и ГИ при ПЭ. В то же время известно, что преобладание контринсулярных факторов, гиперлептинемия и повышенное содержание ФНО-α являются неотъемлемыми патогенетическими механизмами МС [19, 20].

В развитии патологических ИР и ГИ принимает участие гиперурикемия, что убедительно описано при МС [21]. Анализ результатов показал, что при ПЭ отмечается статистически значимое преобладание уровня мочевой кислоты в 18–21 нед. гестации ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, что отражает схожесть патогенетических изменений МС и ПЭ.

На сегодняшний день доказано, что в механизмах развития как ПЭ, так и МС патофизиологической основой артериальной гипертензии, протеинурии, полиорганной недостаточности выступает эндотелиальная дисфункция [22]. Нами доказано, что содержание ЦЭК у беременных с ПЭ становится статистически значимо выше ко II триместру гестации по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При этом ИР клеток сосудистого эндотелия является ведущим механизмом снижения выработки NO, обладающего мощнейшими ангиопротективными и вазодилиатирующими свойствами, что в конечном итоге ведет к реализации клинических проявлений ПЭ и МС [19].

Физиологическая беременность характеризуется тромбоцитарной активацией, максимально нарастающей в III триместре гестации [23]. Проведенный анализ показал незначительное увеличение среднего объема тромбоцита, отражающего нарастание как активированных, так и молодых форм уже ко II триместру ($p = 0,28$), что соответствует указанным закономерностям. При этом в группе женщин с ПЭ данный показатель статистически значимо преобладает над контролем в сроке беременности 18–21 нед. ($p < 0,001$), что указывает на формирование при ПЭ протромботического статуса на фоне провоспалительного состояния (ФНО-α), свойственного также и для МС [24].

Анализ содержания ФРП показал, что у женщин I группы концентрация указанного маркера статистически

значимо ниже на обоих сроках обследования ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что при МС отмечается снижение белков семейства сосудистого эндотелиального фактора роста, к которым также относится ФРП, что указывает на сходство антиангиогенных изменений при ПЭ и МС [25].

Нами проведена оценка прогностической ценности изученных лабораторных параметров в отношении риска реализации ПЭ с применением одномерной логистической регрессии и ROC-анализа. Показатели информационной ценности наиболее значимых ($p < 0,05$) лабораторных параметров в сроке гестации 11–14 нед. отражены в *табл. 2*.

Согласно полученным результатам, наибольшая информационная ценность при прогнозировании ПЭ выявлена при определении инсулина ($AUC = 0,753$, $ОШ = 1,09$ (95% ДИ: 1,03–1,17), $p = 0,007$), что подтверждает патогенетическое участие патологических ИР и ГИ в развитии ПЭ. При этом значимые результаты также получены для ФРП, ФНО-α, ПАМГ-1, отношения ТГ/ЛПВП, отражающих особенности становления эмбрио(фето)плацентарного комплекса и дисметаболических сдвигов при беременности, потенцирующих ИР и ГИ. ROC-кривые лабораторных показателей в 11–14 нед. беременности представлены на *рис. 1*.

Стоит отметить, что данные современной литературы, многочисленные исследования показывают низкую эффективность применения отдельных показателей при прогнозировании различной патологии ввиду отсутствия учета многокомпонентности патогенетических механизмов [26]. В связи с этим нами был применен метод пошаговой бинарной логистической регрессии, позволивший разработать многомерные модели оценки индивидуального риска развития ПЭ на основании выявленных лабораторных предикторов ПЭ.

Наибольшую эффективность при прогнозировании ПЭ в 11–14 нед. гестации показала модель, включающая значения инсулина, ФРП, ФНО-α, ПАМГ-1 и имеющая следующий алгоритм расчета (1):

$$Z = 0,11 \times \text{инсулин} - 0,05 \times \text{ФРП} + 0,17 \times \text{ФНО-}\alpha + 0,43 \times \text{ПАМГ-1} - 1,16 \quad (1).$$

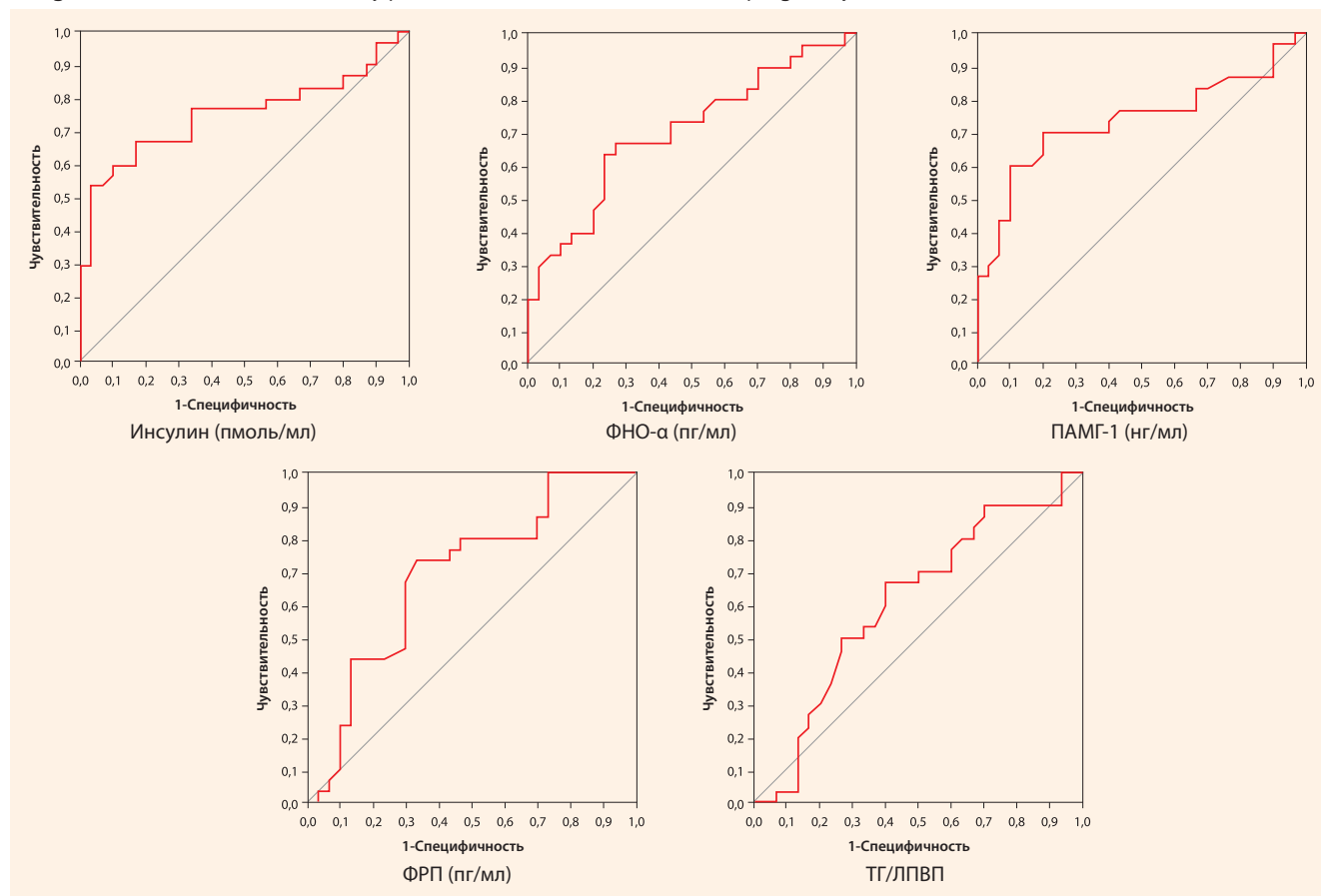
● **Таблица 2.** Показатели информационной ценности лабораторных предикторов ПЭ в 11–14 нед. гестации

● **Table 2.** Indicators of information value of laboratory predictors of PE at 11–14 weeks of gestation

Показатель	AUC	Cut off	Направление изменения	ОШ (95% ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,753	57,9	Увеличение – плохо	1,09 (1,03–1,17)	0,007	76,7	66,7
ФНО-α (пг/мл)	0,736	8,8	Увеличение – плохо	1,19 (1,06–1,34)	0,004	70,0	76,7
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,706	16,1	Увеличение – плохо	1,48 (1,13–1,93)	0,004	66,7	73,3
ФРП (пг/мл)	0,689	228,5	Снижение – плохо	0,98 (0,97–0,99)	0,020	73,3	66,7
ТГ/ЛПВП	0,610	1,48	Увеличение – плохо	7,13 (0,40–126,66)	0,048	66,7	60,0

● **Рисунок 1.** ROC-кривые лабораторных предикторов ПЭ в 11–14 нед. беременности

● **Figure 1.** ROC curves of laboratory predictors of PE at 11–14 weeks of pregnancy



Индивидуальный риск развития ПЭ(Р) рассчитывается исходя из полученного значения Z ($P = 1/1 + e^{-Z}$, где $e = \text{const} = 2,72$). Полученное значение $P \geq 0,53$ указывает на наличие у беременной высокого риска реализации ПЭ, в свою очередь, при $P < 0,53$ риск развития ПЭ низкий. ROC-анализ разработанной модели прогнозирования ПЭ в I триместре указывает на очень хорошее качество

модели: $AUC = 0,886$, 95% ДИ (0,842–0,987), SE (standard error) = 0,037, $p < 0,001$. Характеристические параметры модели отражены в *табл. 3*.

ROC-кривая модели для прогнозирования ПЭ в I триместре в сравнении с ROC-кривыми отдельных лабораторных предикторов, входящих в ее состав, представлена на *рис. 2*.

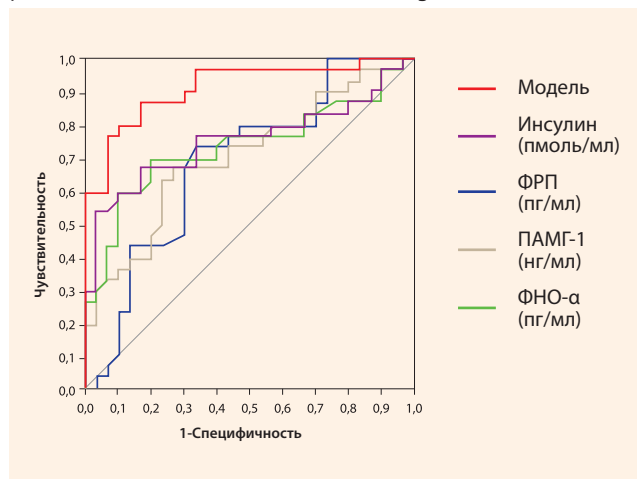
● **Таблица 3.** Характеристические параметры модели прогнозирования ПЭ в I триместре беременности

● **Table 3.** Characteristic parameters of the PE prediction model in the first trimester of pregnancy

Показатели	Параметры модели			Классификационная способность		
	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	p	Cut off	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,11	1,12 (1,02–1,23)	0,023	0,53	86,7	84,3
ФРП (пг/мл)	–0,05	0,95 (0,92–0,98)	< 0,001			
ФНО-α (пг/мл)	0,17	1,19 (1,00–1,41)	0,048			
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,43	1,53 (1,00–2,35)	0,046			
Константа	–1,16	–	< 0,001			

● **Рисунок 2.** ROC-кривые модели и входящих в ее состав отдельных лабораторных предикторов ПЭ в I триместре гестации

● **Figure 2.** ROC curves of the model and individual laboratory predictors of PE in the first trimester of gestation



● **Таблица 4.** Показатели информационной ценности лабораторных предикторов ПЭ в 18–21 нед. гестации
 ● **Table 4.** Indicators of information value of laboratory predictors of PE at 18–21 weeks of gestation

Показатель	AUC	Cut off	Направление изменения	ОШ (95% ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,742	102,4	Увеличение – плохо	1,08 (1,03–1,14)	0,002	83,3	70,0
Средний объем тромбоци- та (фл)	0,736	7,82	Увеличение – плохо	1,25** (1,07–1,45)	0,004	70,0	70,0
Мочевая кислота (мкмоль/л)	0,728	246,3	Увеличение – плохо	1,29* (1,09–1,52)	0,002	80,0	60,0
ФНО-α (пг/мл)	0,698	13,8	Увеличение – плохо	1,34 (1,09–1,66)	0,006	76,7	63,3
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,631	26,0	Увеличение – плохо	1,05 (0,97–1,14)	0,043	66,7	66,7
ЦЭК (кл/100 мкл)	0,592	29,5	Увеличение – плохо	1,07 (0,97–1,18)	0,050	70,0	56,7
ФРП (пг/мл)	0,579	362,5	Снижение – плохо	0,92* (0,80–1,05)	0,049	63,3	53,3

Примечание. * – показано ОШ при изменении признака на 10. ** – показано ОШ при изменении признака на 0,1.

В ходе одномерного анализа лабораторных показателей, полученных на сроке гестации 18–21 нед., высокая прогностическая ценность в отношении риска реализации ПЭ была выявлена при оценке инсулина, среднего объема тромбоцита, мочевой кислоты, ФНО-α, ПАМГ-1, ЦЭК, ФРП (табл. 4).

Согласно полученным результатам, в 18–21 нед. гестации ГИ также показала наибольшую информационную ценность по сравнению с показателями, отражающими свойственные для ПЭ протромботические, провоспалительные, метаболические и оксидативные нарушения, что подтверждает важное патогенетическое значение ИР и ГИ при развитии ПЭ и свидетельствует о схожести патофизиологических механизмов при ПЭ и МС. ROC-кривые, характеризующие прогностическую ценность лабораторных предикторов ПЭ в 18–21 нед. беременности, представлены на рис. 3.

При анализе результатов в 18–21 нед. гестации методом многомерной логистической регрессии нами получены две прогностические модели ((2) и (3)) для прогнозирования ПЭ во II триместре беременности:

$Z_1 = 0,06 \times \text{инсулин} + 0,02 \times \text{мочевая кислота} + 0,34 \times \text{ФНО-}\alpha - 17,44$ (2);

$Z_2 = 0,06 \times \text{инсулин} + 0,02 \times \text{мочевая кислота} + 0,32 \times \text{ФНО-}\alpha + 1,71 \times \text{средний объем тромбоцита} - 29,34$ (3).

Значение Z, рассчитанное по указанным алгоритмам, подставляется в вышеописанную формулу индивидуального риска развития ПЭ(Р). При $P \geq 0,50$ для модели 1 и $P \geq 0,47$ для модели 2 беременная имеет высокий риск реализации ПЭ, значения $P < 0,50$ в модели 1 и $P < 0,47$ в модели 2 свидетельствуют о низком риске развития ПЭ. Характеристические параметры моделей отражены в табл. 5.

По результатам ROC-анализа обе модели имеют очень хорошее качество, однако модель 2 (3) показала лучшие значения важнейших операционных характеристик: AUC = 0,874,

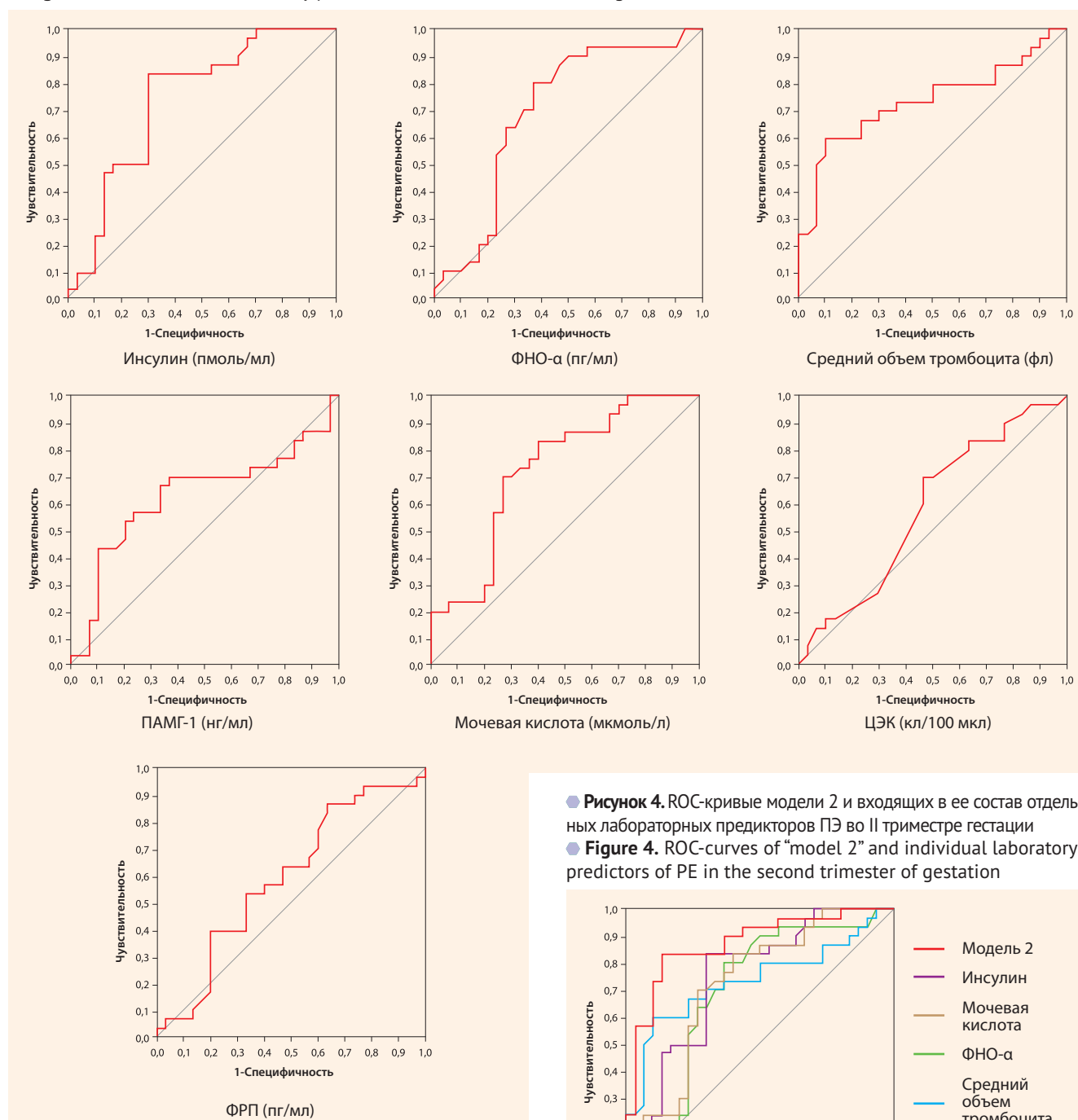
● **Таблица 5.** Характеристические параметры моделей прогнозирования ПЭ во II триместре гестации

● **Table 5.** Characteristic parameters of models for predicting PE in the second trimester of gestation

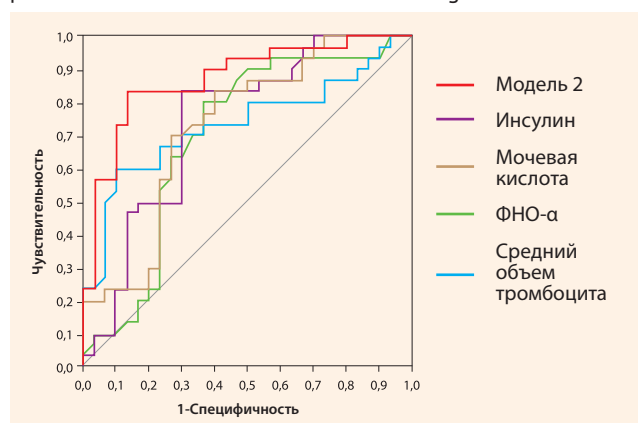
Показатели	Параметры модели			Классификационная способность		
	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	p	Cut off	Se (%)	Sp (%)
Модель 1						
Инсулин (пмоль/мл)	0,06	1,07 (1,01–1,13)	0,033	0,50	80,0	76,7
Мочевая кислота (мкмоль/л)	0,02	1,02 (1,00–1,04)	0,022			
ФНО-α (пг/мл)	0,34	1,40 (1,09–1,80)	0,009			
Константа	-17,44	–	< 0,001			
Модель 2						
Инсулин (пмоль/мл)	0,06	1,06 (1,00–1,13)	0,030	0,47	83,3	87,2
Мочевая кислота (мкмоль/л)	0,02	1,02 (1,00–1,04)	0,042			
ФНО-α (пг/мл)	0,32	1,37 (1,05–1,79)	0,019			
Средний объем тромбоцита (фл)	1,71	1,19* (1,00–1,42)	0,046			
Константа	-29,34	–	< 0,001			

Примечание. * – показано ОШ при изменении признака на 0,1.

● **Рисунок 3.** ROC-кривые лабораторных предикторов ПЭ в 18–21 нед. гестации
 ● **Figure 3.** ROC curves of laboratory predictors of PE at 18–21 weeks of gestation



● **Рисунок 4.** ROC-кривые модели 2 и входящих в ее состав отдельных лабораторных предикторов ПЭ во II триместре гестации
 ● **Figure 4.** ROC-curves of “model 2” and individual laboratory predictors of PE in the second trimester of gestation



95% ДИ (0,784–0,965), SE = 0,046, $p < 0,001$, чувствительность (Se) = 83,3% и специфичность (Sp) = 87,2% по сравнению с моделью 1: AUC = 0,854, 95% ДИ (0,759–0,950), SE = 0,049, $p < 0,001$, Se = 80,0%, Sp = 76,7%. Учитывая данный факт, при прогнозировании ПЭ во II триместре беременности нами рекомендовано применять модель 2 (3). ROC-кривая модели 2 в сравнении с ROC-кривыми отдельных лабораторных предикторов, входящих в ее состав, представлена на *рис. 4*.

В моделях прогнозирования ПЭ как в I, так и во II триместре в качестве переменной включен инсулин, показавший также лучшие показатели информативности при одномерном анализе. Данный факт свидетельствует

о том, что патологические ГИ и ИР являются ведущими (базовыми) патогенетическими механизмами ПЭ. В то же время в модель прогнозирования ПЭ в I триместре гестации были включены ФРП, ПАМГ-1, ФНО-α, отражающие дополнительные особенности изменений на ранних сроках гестации, связанные с развитием маточно-плодово-плацентарного комплекса, которые ведут к нарастанию ИР и ГИ. На более поздних сроках

беременности (II триместр) в модель прогнозирования ПЭ дополнительно вошли мочевиная кислота, ФНО- α , средний объем тромбоцита, что свидетельствует о развитии при ПЭ дисметаболических, провоспалительных, эндотелиально-гемостазиологических нарушений, также потенцирующих формирование патологических ГИ и ИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявляемые при беременности физиологические ИР и ГИ, нарастание атерогенных фракций липидов, гиперкоагуляционные и провоспалительные изменения, эндотелиальная активация реализуются в ответ на выраженную контринсулярную активность плаценты и направлены на энергетическое и пластическое обеспечение растущего плода. Однако при срыве механизмов адаптации указанные изменения нормы беременности могут выступать физиологическими предпосылками развития акушерской патологии. Результаты лабораторного обследования, статистической обработки данных показали, что наиболее значимыми патогенетическими механизмами развития ПЭ являются патологические ИР и ГИ, выступающие базовым звеном и инициирующие атерогенную трансформацию липидного профиля, воспалительные, иммунометаболиче-

ские нарушения, протромботический статус, гиперлептемию, гиперурикемию, антиангиогенное состояние и эндотелиальную дисфункцию с клинической реализацией в артериальную гипертензию, протеинурию и полиорганную недостаточность. Данный факт свидетельствует о выраженной патогенетической и клинической схожести ПЭ и МС. Выявленные особенности патогенеза ПЭ нашли свое отражение в моделях прогнозирования ПЭ в I и II триместрах гестации с целью этапной риск-стратификации беременных. Модели оценки индивидуального риска реализации ПЭ включили в качестве переменных: в 11–14 нед. гестации – уровни инсулина, ФРП, ПАМГ-1, ФНО- α ; в 18–21 нед. гестации – уровни инсулина, мочевиной кислоты, ФНО- α и средний объем тромбоцита.

Таким образом, практическое применение разработанного метода этапной стратификации беременных по риску реализации ПЭ позволяет обосновать назначение и усиление профилактических мероприятий, снизить частоту формирования тяжелых и осложненных форм ПЭ и обеспечить благоприятный исход беременности как для матери, так и для плода.



Поступила / Received 25.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2021

Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

1. Конопляников А.Г., Михалева Л.М., Оленев А.С., Кудрявцева Я.Ю., Сонголова Е.Н., Грачева Н.А. и др. Анализ структуры материнской смертности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(3):133–138. doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-133-138.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017–2018 гг. *Акушерство и гинекология*. 2020;(1):119–127. doi: 10.18565/aig.2020.1.119-127.
3. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-Eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.
4. McLaughlin K., Schotten R.R., Parker J.D., Ferrazzi E., Kingdom J.C.P. Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Severe Preeclampsia: Where Next? *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):673–678. doi: 10.1111/bcp.13483.
5. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. *Практическая медицина*. 2019;17(4):8–14. doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-8-14.
6. Холин А.М., Муминова К.Т., Балашов И.С., Ходжаева З.С., Боровиков П.И., Иванец Т.Ю., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2017;(8):74–84. doi: 10.18565/aig.2017.8.74-84.
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шмаков Р.Г., Азаматов А.Р., Мартынова Н.В. «Беременность – естественная модель метаболического синдрома»: результаты динамического исследования физиологической гестации. *Акушерство и гинекология*. 2020;(9):88–96. doi: 10.18565/aig.2020.9.88-96.
8. Серов В.Н. Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром). *Medica mente. Лечим с умом*. 2015;(1):16–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27260364>.
9. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокринницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В. и др. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения)*. М.: Министрство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 73 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/472.html>.
10. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 120 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566>.
11. Buchowski N.A., Bullen J.A. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves: Review of Methods with Applications in Diagnostic Medicine. *Phys Med Biol*. 2018;63(7):07TR01. doi: 10.1088/1361-6560/aab4b1.
12. Котельников Г.П., Шпигель А.С. *Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 239 с.
13. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferuzzi-Perri A.N. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol*. 2018;9:1091. doi: 10.3389/fphys.2018.01091.
14. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual Free Fatty Acids Have Unique Associations with Inflammatory Biomarkers, Insulin Resistance and Insulin Secretion in Healthy and Gestational Diabetic Pregnant Women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000632.
15. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(5):61–66. doi: 10.14341/probl201359561-66.
16. Nolan C.J., Prentki M. Insulin Resistance and Insulin Hypersecretion in the Metabolic Syndrome and Type 2 diabetes: Time for a Conceptual Framework Shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–127. doi: 10.1177/1479164119827611.
17. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual Free Fatty Acids Have Unique Associations with Inflammatory Biomarkers, Insulin Resistance and Insulin Secretion in Healthy and Gestational Diabetic Pregnant Women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000632.
18. Ngala R.A., Fondjo L.A., Gmagna P., Ghartey F.N., Awe M.A. Placental Peptides Metabolism and Maternal Factors as Predictors of Risk of Gestational Diabetes in Pregnant Women. A Case-Control Study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181613. doi: 10.1371/journal.pone.0181613.
19. Zafar U., Khaliq S., Ahmad H.U. Metabolic Syndrome: An Update on Diagnostic Criteria, Pathogenesis, and Genetic Links. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):299–313. doi: 10.1007/s42000-018-0051-3.
20. Bränn E., Edvinsson Å., Rostedt Punga A., Sundström-Poromaa I., Skalkidou A. et al. Inflammatory and Anti-Inflammatory Markers in Plasma: From Late Pregnancy to Early Postpartum. *Sci Rep*. 2019;9(1):1863. doi: 10.1038/s41598-018-38304-w.
21. Moreno Santillan A.A., Briones Garduño J.C., Diaz de Leon Ponce M.A. Uric Acid in Pregnancy: New Concepts. *Contrib Nephrol*. 2018;192:110–115. doi: 10.1159/000484285.
22. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Metabolic Disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165414. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.02.009.

23. Хромыев А.В., Макацария А.Д. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия. *Акушерство и гинекология*. 2017;(10):27–33. doi: 10.18565/aig.2017.10.27-33.
 24. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17. doi: 10.14341/omet12218.
 25. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(6):57–61. doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-61.
 26. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(5):44–49. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-6122201459>.
-
- ## References
1. Konoplyannikov A.G., Mikhaleva L.M., Olenov A.S., Kudryavtseva Ya.Yu., Songolova E.N., Gracheva N.A. et al. Analysis of the Structure of Maternal Mortality. *Voprosi ginekologii akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(3):133–138. (In Russ.) doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-133-138.
 2. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Guseva E.V. The Results of a Confidential Audit of Maternal Mortality Due to Preeclampsia and Eclampsia in Russia in 2017–2018. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;1(1):119–127. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.1.119-127.
 3. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-Eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.
 4. McLaughlin K., Scholten R.R., Parker J.D., Ferrazzi E., Kingdom J.C.P. Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Severe Preeclampsia: Where Next? *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):673–678. doi: 10.1111/bcp.13483.
 5. Zhelezova M.E., Zephirova T.P., Kanyukov S.S. Fetal Growth Retardation: Modern Approaches to the Diagnosis and Management of Pregnancy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2019;17(4):8–14. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-8-14.
 6. Kholin A.M., Muminova K.T., Balashov I.S., Khodzhaeva Z.S., Borovikov P.I., Ivanets T.Yu., Gus A.I. First-Trimester Prediction of Preeclampsia: Validation of Screening Algorithms in a Russian Population. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(8):74–84. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.8.74-84.
 7. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Shmakov R.G., Azamatov A.R., Martynova N.V. Pregnancy as a natural model of metabolic syndrome: results of a dynamic study of normal gestation. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(9):88–96. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.9.88-96.
 8. Serov V.N. Metabolic Syndrome (Neuro-endocrine Syndrome). *Medica mente. Lechim s umom*. 2015; 1:16–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27260364>.
 9. Adamyan L.V., Artyukov N.V., Bashmakova N.V., Belokrinnitskaya T.E., Belomestnov S.R., Bratishchev I.V. et al. *Hypertensive Disorders during Pregnancy, Childbirth and the Puerperium. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical Guidelines (Treatment Protocol)*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 73 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/472.html>.
 10. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timohina E.V., Belotserkovtseva L.D. *Fetal Growth Restriction: Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Obstetric Tactics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 120 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566>.
 11. Obuchowski N.A., Bullen J.A. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves: Review of Methods with Applications in Diagnostic Medicine. *Phys Med Biol*. 2018;63(7):07TR01. doi: 10.1088/1361-6560/aab4b1.
 12. Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence-Based Medicine. *Evidence-Based Medical Practice*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2012; 239 p. (In Russ.).
 13. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol*. 2018;9:1091. doi: 10.3389/fphys.2018.01091.
 14. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual Free Fatty Acids Have Unique Associations with Inflammatory Biomarkers, Insulin Resistance and Insulin Secretion in Healthy and Gestational Diabetic Pregnant Women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000632.
 15. Gordiunina S.V. Insulin Resistance during Pregnancy (A Literature Review). *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2013;59(5): 61–66. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201359561-66.
 16. Nolan C.J., Prentki M. Insulin Resistance and Insulin Hypersecretion in the Metabolic Syndrome and Type 2 diabetes: Time for a Conceptual Framework Shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–127. doi: 10.1177/1479164119827611.
 17. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual Free Fatty Acids Have Unique Associations with Inflammatory Biomarkers, Insulin Resistance and Insulin Secretion in Healthy and Gestational Diabetic Pregnant Women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000632.
 18. Ngala R.A., Fondjo L.A., Gmagna P., Ghartey F.N., Awe M.A. Placental Peptides Metabolism and Maternal Factors as Predictors of Risk of Gestational Diabetes in Pregnant Women. A Case-Control Study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181613. doi: 10.1371/journal.pone.0181613.
 19. Zafar U., Khaliq S., Ahmad H.U. Metabolic Syndrome: An Update on Diagnostic Criteria, Pathogenesis, and Genetic Links. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):299–313. doi: 10.1007/s42000-018-0051-3.
 20. Bränn E., Edvinsson Å., Rostedt Punga A., Sundström-Poromaa I., Skalkidou A. et al. Inflammatory and Anti-Inflammatory Markers in Plasma: From Late Pregnancy to Early Postpartum. *Sci Rep*. 2019;9(1):1863. doi: 10.1038/s41598-018-38304-w.
 21. Moreno Santillan A.A., Briones Garduño J.C., Diaz de Leon Ponce M.A. Uric Acid in Pregnancy: New Concepts. *Contrib Nephrol*. 2018;192:110–115. doi: 10.1159/000484285.
 22. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Metabolic Disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165414. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.02.009.
 23. Khromylev A.V., Makatsariya A.D. Obesity, Metabolic SYNDROME and thrombophilia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;10:27–33. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.10.27-33.
 24. Romantsova T.I., Sych Y.P. Immunometabolism and Metainflammation in Obesity. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2019;16(4): 3–17. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12218.
 25. Shepel R.N., Drapkina O.M. New Directions in Metabolic Syndrome Diagnosis: Assessment of Vascular Endothelial Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta Levels. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):57–61. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-61.
 26. Sidorova I.S., Nikitina N.A. A Predictive and Preventive Approach to Managing Pregnant Women at Risk of Preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(5):44–49. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-6122201459>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Липатов И.С., Тефиков Ю.В.
 Сбор и обработка материала – Азаматов А.Р., Зуморина Э.М., Амосов М.С.
 Статистическая обработка данных – Тефиков Ю.В., Азаматов А.Р.
 Написание текста – Липатов И.С., Азаматов А.Р.
 Редактирование – Тефиков Ю.В.

Contribution of the authors:

Concept and design of the study – Igor S. Lipatov, Yuri V. Tezikov
 Data collection and processing – Amir R. Azamatov, Ellina M. Zumorina, Mikhail S. Amosov
 Statistical processing of the data – Yuri V. Tezikov, Amir R. Azamatov
 Text writing – Igor S. Lipatov, Amir R. Azamatov
 Editing – Yuri V. Tezikov

Информация об авторах:

Тезиков Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; yra.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; i.lipatoff2012@yandex.ru

Азаматов Амир Русланович, врач акушер-гинеколог Перинатального центра, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, Ташкентская ул., д. 159; azamatov.amir@yandex.ru

Зуморина Элина Маратовна, врач акушер-гинеколог Перинатального центра, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, Ташкентская ул., д. 159; ellina.zumorina@yandex.ru

Амосов Михаил Сергеевич, врач акушер-гинеколог Перинатального центра, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, Ташкентская ул., д. 159; jyckee@mail.ru

Information about the authors:

Yuri V. Tezikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of obstetrics and gynecology No. 1, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; yra.75@inbox.ru

Igor S. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; i.lipatoff2012@yandex.ru

Amir R. Azamatov, Doctor Obstetrician-Gynecologist of the Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; azamatov.amir@yandex.ru

Ellina M. Zumorina, Doctor Obstetrician-Gynecologist of the Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; ellina.zumorina@yandex.ru

Mikhail S. Amosov, Doctor Obstetrician-Gynecologist of the Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; jyckee@mail.ru

Значение толл-подобных рецепторов в прогнозировании активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности

Т.Н. Савченко^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-7244-4944, 12111944t@mail.ru

Л.А. Озолина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2353-123X, ozolinya@yandex.ru

М.И. Агаева¹, ORCID: 0000-0001-5138-8357, madlen1690@mail.ru

М.Ю. Шморгунова¹, ORCID: 0000-0002-4412-8968, mshmorgunova@bk.ru

Е.Д. Головкин¹, e.d.golovko@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Центральная клиническая больница гражданской авиации; 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 7

Резюме

Введение. Невынашивание беременности – патологическое состояние, характеризующееся самопроизвольным прерыванием беременности при сроке до 22 недель или рождением плода массой менее 500 г. Причины невынашивания достаточно разнообразны, и одним из важных этиологических факторов развития данной патологии являются вирусные инфекции, в т. ч. герпес-вирусная инфекция (ГВИ).

Активация герпесвирусной инфекции (ГВИ) оказывает крайне неблагоприятное влияние на течение беременности. До настоящего времени недостаточно изучен вопрос механизма реактивации герпес-вирусов (ГВ) и роли толл-подобных рецепторов (TLR) в прогнозировании активации латентной ГВИ во время беременности.

Целью исследования является определение возможностей прогнозирования активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности.

Материалы и методы. Обследовано 110 беременных с различным течением ГВИ, которым проведено изучение уровня экспрессии TLR и определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов.

Результаты и обсуждение. С учетом высокой специфичности TLR8 и системы интерферонов (ИФН) к вирусным антигенам можно предположить, что активация TLR и развитие ранних цитокиновых реакций до выявления специфических антител у лиц с латентным течением ГВИ являются предикторами развернутой герпетической инфекции. Уровни экспрессии TLR8 и концентрации ИФН-γ и ИЛ-10 на локальном уровне у пациенток с латентной формой ГВИ могут быть расценены как предикторы перехода ГВ из латентной фазы жизненного цикла в литическую фазу.

Заключение. При активном течении ГВИ во время беременности каскад противовирусных иммунных реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа, разворачивается на локальном уровне вне зависимости от локализации антигена, и лишь срыв адаптационно-компенсаторных механизмов приводит к реализации системного противовирусного иммунного ответа. Это указывает на важную роль ГВИ, в особенности активных ее форм, в угнетении иммунитета во время беременности.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, беременность, невынашивание, толл-подобные рецепторы (TLR), цитокиновый статус

Для цитирования: Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Агаева М.И., Шморгунова М.Ю., Головкин Е.Д. Значение толл-подобных рецепторов в прогнозировании активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности. *Медицинский совет.* 2021;(4):185–189. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-185-189.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of toll-like receptors in predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy

Tatyana N. Savchenko^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-7244-4944, 12111944t@mail.ru

Lyudmila A. Ozolinya^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2353-123X, ozolinya@yandex.ru

Madina I. Agayeva¹, ORCID: 0000-0001-5138-8357, madlen1690@mail.ru

Mariya Yu. Shmorgunova¹, ORCID: 0000-0002-4412-8968, mshmorgunova@bk.ru

Elizaveta D. Golovko¹, e.d.golovko@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Introduction. Recurrent pregnancy loss is a pathological condition characterized by inevitable miscarriage before 22 weeks of pregnancy or at birth of a fetus below 500 g of weight. The causes of miscarriage are quite diverse, and viral infections, including herpesvirus infection (HVI), is one of the important etiological factors for the development of this pathology.

Activation of herpesvirus infection (HVI) has an extremely adverse effect on the course of pregnancy. The issue of the mechanism of reactivation of herpes viruses (HS) and the role of toll-like receptors (TLR) in predicting the activation of latent HVI during pregnancy has been insufficiently studied until the present.

The study is aimed at evaluating the possibilities of predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy.

Materials and methods. A total of 110 pregnant women with different courses of HVI were examined. The examination included the study of the TLR expression level and measurement of the pro- and anti-inflammatory cytokine levels.

Results and discussion. Given the high specificity of TLR8 and the interferon system (IFN) against viral antigens, it can be assumed that the activation of TLR and the development of early cytokine reactions prior to the detection of specific antibodies in patients with latent HVI are predictors of advanced herpes infection. The levels of TLR8 expression and concentration of IFN- γ and IL-10 at the local level in patients with latent BBVI can be regarded as predictors of the transition of HBV from the latent phase of the life cycle to the lytic phase.

Conclusion. If HVI develops actively during pregnancy, the antiviral immune response cascade that underlie the natural immune response starts at the local level, regardless of the localization of the antigen, and only a breakdown of the compensatory and adaptive mechanisms leads to the implementation of a systemic antiviral immune response. This suggests the important role of HVI, especially of its active forms, in the suppression of immunity during pregnancy.

Keywords: herpesvirus infection, pregnancy, recurrent pregnancy loss, toll-like receptors (TLR), cytokine status

For citation: Savchenko T.N., Ozolinya L.A., Agayeva M.I., Shmorgunova M.Yu., Golovko E.D. The value of toll-like receptors in predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):185–189. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-185-189.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности – патологическое состояние, характеризующееся самопроизвольным прерыванием беременности при сроке до 22 нед. или рождением плода массой менее 500 г. Причины невынашивания достаточно разнообразны, и одним из важных этиологических факторов развития данной патологии являются вирусные инфекции, в т. ч. герпес-вирусная инфекция (ГВИ) [1].

К сожалению, каждый год отмечается тенденция к росту выявления ГВИ у беременных. При ГВИ до 30% в ранние сроки и до 60% в поздние сроки гестации отмечается прерывание беременности, в 20% случаях наблюдается внутриутробное инфицирование плода [2]. Наиболее опасными считаются литические формы ГВИ вследствие подавления клеточного иммунитета в связи с поддержанием иммунологической толерантности к аллоантигенам плода, что также создает условия для обострения латентно протекающей ГВИ [3]. Зачастую переход ГВИ в активную фазу протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику вируса во время беременности и способствует инфицированию окружающих [4].

Защита организма человека от патогенов обеспечивается взаимодействием систем врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Практически сразу после контакта чужеродный агент распознается клетками врожденного иммунитета (это первая линия защиты). Патогенные микроорганизмы экспрессируют на своей поверхности особые структуры – паттерны, ассоциированные с микроорганизмами: липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки

бактериальных клеток, липотейхоевые кислоты, пептидогликаны, РНК вирусов, флагеллин. Эти структуры неспецифичны, являются общими для различных патогенов [5]. Реализация основной функции врожденного иммунитета – распознавание чужеродных структур – возможна благодаря существованию паттерн-распознающих рецепторов, в частности толл-подобных рецепторов (TLR). Из всех паттерн-распознающих рецепторов толл-подобные рецепторы являются наиболее изученными [6]. Семейство толл-подобных рецепторов очень широко представлено в организме: выявлена экспрессия TLR на многих ядродержащих клетках организма, в частности на большинстве клеток иммунной системы (моноцитах, лейкоцитах, дендритных антигенпрезентирующих клетках), а также на клетках эпителия слизистых оболочек ЖКТ, респираторного тракта, репродуктивной системы, фибробластах, клетках эндотелия сосудов, кардиомиоцитах, клетках роговицы, глиальных клетках. Существуют также данные об экспрессии TLR на В- и Т-лимфоцитах [7]. После активации TLR запускается экспрессия генов цитокинов, продукты которых обеспечивают развитие реакций адаптивного иммунитета. Иммунная система женщины подвергается перестройке во время беременности – развивается состояние физиологической иммуносупрессии. Изменения при этом развиваются как на местном, так и на системном уровне. В кровоток женщины поступает большое количество биологически активных веществ – хорионический гонадотропин, кортикотропин-рилизинг гормон, прогестерон. В ответ на повышение концентрации этих веществ происходит активация клеточных элементов системы врожденного

иммунитета – моноцитов и одновременное подавление активности Т- и В-лимфоцитов, являющихся компонентами адаптивного иммунитета [8]. Таким образом, во время беременности роль факторов врожденного иммунитета, в т. ч. TLR как распознающих структур, становится еще более значимой [9].

Целью нашего исследования явилось определение возможностей прогнозирования активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 110 беременных в первой половине гестации в возрасте от 18 до 38 лет (средний возраст $26,5 \pm 5,6$ лет). Пациентки были разделены на 2 группы, из которых 35 (31,8%) пациенток с признаками литической формы ГВ отнесены в I группу (основную группу). Литическое течение ГИ подтверждалось на основании лабораторного обнаружения иммуноглобулинов класса М (IgM) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также выявления вирусной ДНК в соскобе из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). II группу (группу сравнения) составили 75 (68,1%) беременных с латентным течением ГВИ, у которых по данным лабораторных исследований определялись специфические IgG в сыворотке крови в низких диагностических титрах при отсутствии IgM и вирусной ДНК в мазках-соскобах эндоцервикса. Экспрессию толл-подобных рецепторов 2, 3, 4, 8 на поверхности клеток цервикального канала определяли методом ПЦР в реальном времени, совмещенном с реакцией обратной транскрипции. Также определяли уровни про- и противовоспалительных цитокинов (концентрации ИФН- γ , ФНО- α , Ил4, Ил8, Ил10) в соскобе эндоцервикса. Все полученные результаты подвергались статистическому анализу. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ STATISTICA версии 8.0 и триальной версии STATISTICA 13.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении анамнеза пациенток было установлено преобладание беременных женщин старше 35 лет в I группе в сравнении со II (17,1% и 4% соответственно), что, возможно, связано с иммуносупрессией вследствие длительного воздействия персистирующего ГВ. При изучении анамнеза была выявлена высокая частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний среди пациенток I группы. Так, у беременных с активной формой ГВИ было преобладание детских инфекций и перенесенных ранее ОРВИ – более 4 раз в год в 25,7% (9/35) случаев, в группе сравнения – в 4% (3/75) случаев. С достоверно большей частотой ($p < 0,05$) у беременных I группы регистрировались случаи гриппа, составляя 31,4% (11/35), в то время как во II группе эпизоды гриппа выявлены в 10,6% (8/75) наблюдений. Высокая распространенность частых эпизодов инфекционно-воспалительных заболеваний косвенно доказывает проявление иммуносупрессии у пациенток данной группы.

Анализ гинекологического анамнеза показал значимые нарушения менструального цикла у пациенток I группы, проявляющиеся олигоменореей и дисменореей. При ретроспективном анализе выявлено, что в анамнезе у каждой 4-й пациентки I группы обследуемых были самопроизвольные выкидыши, составляя 21,4% (в группе сравнения – 7%) ($p < 0,05$).

Изучение течения настоящей беременности показало преобладание случаев невынашивания беременности у пациенток с активными формами ГВИ, среди которых каждая 3-я беременность была неразвивающейся, а у каждой 5-й пациентки диагностирован начавшийся выкидыш, что, вероятно, связано с прямым эмбриотоксическим действием на плод реплицирующихся герпес-вирусов.

При оценке результатов микроскопического исследования отделяемого половых путей среди обследуемых пациенток нами было выявлено достоверное преобладание ($p < 0,05$) воспалительных изменений в мазке из цервикального канала среди беременных I группы. Количество лейкоцитов в цервикальном канале свыше 25 клеток в поле зрения выявлялось у 13 (37,1%) пациенток I группы и у 9 (12 %) – II группы.

При анализе иммунного статуса была проведена оценка уровней экспрессии TLR- 2, 3, 4, 8 в качестве главных рецепторов врожденного иммунитета, которые способны активировать иммунный ответ за счет развития цитокиновых реакций. У пациенток I группы была диагностирована достоверно более высокая экспрессия TLR8- и TLR2- клетками цервикального канала по сравнению со II группой, составляя $38,2 \pm 4,3$ ОЕ; $42,4 \pm 14,2$ ОЕ и $18,2 \pm 5,8$ ОЕ; $19,8 \pm 6,4$ ОЕ соответственно ($P < 0,05$), что связано со специфичностью TLR8 к ДНК герпесвирусов. TLR2, в свою очередь, проявляет тропность ко многим бактериальным и вирусным антигенам и индуцирует развитие иммунных реакций. Анализ уровней экспрессии TLR3- и TLR4-клетками цервикального канала не выявил достоверных различий среди пациенток исследуемых групп (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ между уровнем экспрессии TLR 2, 8 и количеством лейкоцитов в цервикальном канале у беременных исследуемых групп выявил наличие статистически значимой прямой корреляционной связи между локальной лейкоцитарной реакцией и уровнем экспрессии TLR2 ($r_s = 0,369$; $p = 0,041$) клетками цервикального канала в I группе. Корреляционный анализ также позволил выявить наличие прямой корреляционной связи между лейкоцитозом слизистых цервикального канала и экспрессией TLR8 в I группе ($r_s = 0,237$; $p = 0,043$). Корреляционный анализ во II группе показал наличие прямой корреляционной связи между количеством лейкоцитов в цервикальном канале и уровнем экспрессии TLR2 ($r_s = 0,179$; $p = 0,051$). Это свидетельствует о ключевой роли TLR2 и TLR8 в запуске локальной воспалительной реакции. Активация экспрессии TLR приводит к запуску каскада ранних цитокиновых реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа.

При изучении цитокинового статуса у беременных I группы выявлено нарушение баланса между противо-

● **Таблица 1.** Уровни экспрессии толл-подобных рецепторов на поверхности эпителиоцитов цервикального канала

● **Table 1.** Expression levels of toll-like receptors on the surface of epithelial cells of cervix

TLR	Статистические показатели	Группа I (n = 35)	Группа 2 (n = 75)	Достоверность различий (p)
TLR2	M; SD Median [Q1; Q3]	38,2*; 4,3 38,1 [28,2; 49,1]	18,2; 5,8 19,4 [12,6; 22,6]	0,033
	Min-Max	20,1–57,8	8–29	
TLR3	M; SD Median [Q1; Q3]	21,5; 5,5 23 [18,1; 24,5]	19,1; 6,2 19,9 [13,8; 24,6]	0,132
	Min-Max	11–33	8–21	
TLR4	M; SD Median [Q1; Q3]	23,2; 3,1 23,2 [20,8; 25,5]	20,1; 6,3 22,5 [14,5; 24,9]	0,251
	Min-Max	16,1–30,1	8,4–29,4	
TLR8	M; SD Median [Q1; Q3]	42,4*; 14,2 42,1 [26,8; 57,2]	19,8; 6,4 21,7 [16,1–26]	0,036
	Min-Max	24,3–68,8	8,1–30	

Примечание: * достоверность различий между I и II группой.

воспалительными и провоспалительными цитокинами на локальном уровне в пользу последних. Изучение цитокиновой регуляции иммунного ответа показало резкое снижение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 в цервикальном секрете у беременных I группы в сравнении со II группой: уровень ИЛ-10 составил $6,7 \pm 2,2$ и $25,4 \pm 6,0$ пг/мл соответственно, а уровень ИЛ-4 – $13,4 \pm 2,0$ и $24,8 \pm 3,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Обнаружено также достоверное увеличение концентрации ИФН- γ и ИЛ-8 в секрете цервикального канала среди обследуемых основной группы по отношению к группе сравнения, которые составили в I группе $33,0 \pm 4,7$ пг/мл и $559,8 \pm 23,0$ пг/мл соответственно, а во II группе – $20,1 \pm 4,3$ пг/мл и $260,2 \pm 10,2$ пг/мл соответственно (табл. 2).

Изучение цитокинового статуса у обследованных пациенток выявило смещение баланса Th1-/Th2-цитокинов в сторону повышенной продукции провоспалительных цитокинов при активации ГВИ.

● **Таблица 2.** Концентрации цитокинов в цервикальной слизи у обследованных женщин

● **Таблица 2.** Concentrations of cytokines in cervical mucus of women examined

Цитокины	Группы обследованных n = 110		Достоверность различий (p)
	Средние значения (M ± m) пг/мл		
	I группа n = 35	II группа n = 75	
TNF-α	0	0,012 ± 0,015	0,12249
IL-10	6,7 ± 2,2*	25,4 ± 6,0	<0,0001
ИФН-γ	33,0 ± 4,7*	20,1 ± 4,3	0,00037
IL-4	13,4 ± 2,0*	24,79 ± 3,8	<0,0001
IL-8	559,8 ± 23,0*	260,2 ± 10,2	0,02022

Примечание: * достоверность различий между группой I и II.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При активном течении ГВИ во время беременности каскад противовирусных иммунных реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа, разворачивается на локальном уровне вне зависимости от локализации антигена, и лишь срыв адаптационно-компенсаторных механизмов приводит к реализации системного противовирусного иммунного ответа. Это указывает на важную роль ГВИ, в особенности активных ее форм, в угнетении иммунитета во время беременности.

С учетом высокой специфичности TLR8 и системы ИФН к вирусным антигенам можно предположить, что активация TLR и развитие ранних цитокиновых реакций до выявления специфических антител у лиц с латентным течением ГВИ являются предшественниками (предикторами) развернутой ГИ.

В связи с вышеизложенными данными обоснован вывод, что изменения уровней экспрессии TLR8 и концентрации ИФН- γ и ИЛ-10 на локальном уровне у пациенток с латентной формой ГВИ, в отсутствие острых и хронических вирусных инфекций другой этиологии, могут быть расценены как предикторы перехода ГВ из латентной фазы жизненного цикла ГВ в литическую фазу.

Поступила / Received 24.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2020
Принята в печать / Accepted 11.03.2021

Список литературы

- Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 402 с.
- Sénat M.V., Anselm O., Picone O., Renesme L., Sananès N. et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:93–101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011.
- Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Воропаева Е.А., Доброхотова Ю.Э., Кофиади И.А., Агаева М.И. Особенности изменений вагинального биотопа при различном течении герпесвирусной инфекции во время беременности. *Иммунология.* 2017;38(2):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29436480>.
- Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Особенности иммунопатогенеза герпес-вирусных инфекций во время беременности (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2014;(4):18–21. Режим доступа: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2014/4/3/abstract?lang=ru>.
- Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Бондаренко Н.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С. и др. Роль рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в поддержании гомеостаза генитального тракта женщин, в развитии беременности и при внутриутробной инфекции. *Инфекция и иммунитет.* 2018;8(3):251–262. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-251-262
- Лебедева О.П., Пахомов С.П., Ивашова О.Н., Старцева Н.Ю., Чурносоев М.И. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология.* 2015;(2):39–43. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Signalnye-receptory-vrojdennogo-immuniteta-v-indukcii-apoptoza-pri-neyynashivani-beremennosti-rannih-srokov.html>.
- Лебедева О.П., Кирко Р. Экспрессия толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор).

Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):3–17. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1.

8. Ziegler S.M., Feldmann C.N., Hagen S.H., Richert L., Barkhausen T., Goletzke J. et al. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2018;128:30–37. doi: 10.1016/j.jri.2018.05.009.

9. Лебедева О.П., Ивашова О.Н., Жукова И.О., Пахомов С.П. Толл-подобные рецепторы, активируемые бактериальными лигандами, в патогенезе неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышей. *Научные ведомости Белгородского государственного университета.* 2018;41(1):24–29. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-24-29.

References

1. Makarov O.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Gankovskaya O.A. *Miscarriage, infection, innate immunity.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 402 p. (In Russ.)
2. Sénat M.V., Anselem O., Picone O., Renesme L., Sananès N., Vauloup-Fellous C. et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:93–101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011.
3. Savchenko T.N., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Voropaeva E.A., Dobrokhotova Yu.E., Kofiadi I.A., Agayev M.I. Peculiarities of changes in the vaginal biotope for various herpes virus infection during pregnancy. *Immunologiya = Immunology.* 2017;38(2):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29436480>.
4. Savchenko T.N., Agaeva M.I., Dergacheva I.A. Features of Immunopathogenesis of Herpesvirus Infections in Pregnancy: a Literature Review. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University.* 2014;4(18)–21. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2014/4/3/abstract?lang=ru>.
5. Karaulov A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Bondarenko N.L., Voropaeva E.A., Afanasiev M.S. et al. The role of innate immunity receptors (TLRs) in maintaining the homeostasis of the female genital tract in developing pregnancy and intrauterine infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018;8(3):251–262. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-251-262.
6. Lebedeva O.P., Pakhomov S.P., Ivashova O.N., Startseva N.Yu., Churnosov M.I. Innate immunity signaling receptors in the induction of apoptosis in early miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2015;(2):39–43. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Signalnye-receptory-vrojdennogo-immuniteta-v-indukcii-apoptoza-pri-nevynashivani-beremennosti-rannih-srokov.html>.
7. Lebedeva O.P., Qirko R. Expression of toll-like receptors in the female reproductive tract and its hormone regulation (review). *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):3–17 (In Russ.) doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1.
8. Ziegler S.M., Feldmann C.N., Hagen S.H., Richert L., Barkhausen T., Goletzke J. et al. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2018;128:30–37. doi: 10.1016/j.jri.2018.05.009.
9. Lebedeva O.P., Ivashova O.N., Zhukova I.O., Pakhomov S.P. Toll-like receptors, activated by bacterial ligands, in pathogenesis of missed and spontaneous abortions. *Aktualnye problemy meditsiny Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific Bulletin.* 2018;41(1):24–29. (In Russ.) doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-24-29.

Информация об авторах:

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; акушер-гинеколог, Центральная клиническая больница гражданской авиации; 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 7; SPIN-код: 3157-3682; 12111944t@mail.ru

Озолина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; акушер-гинеколог, Центральная клиническая больница гражданской авиации; 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 7; SPIN-код: 9407-9014; ozolina.ya@yandex.ru

Агаева Мадина Ильясовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; SPIN-код: 8672-6680; madlen1690@mail.ru

Шморгунова Мария Юрьевна, студент 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mshmorgunova@bk.ru

Головко Елизавета Дмитриевна, студент 4-го курса педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e.d.golovko@mail.ru

Information about the authors

Tatyana N. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; 12111944t@mail.ru

Ludmila A. Ozolina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; ozolina.ya@yandex.ru

Madina I. Agayeva, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; madlen1690@mail.ru

Mariya Yu. Shmorgunova, a sixth-year Student, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mshmorgunova@bk.ru

Elizaveta D. Golovko, a fourth-year Student, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e.d.golovko@mail.ru

Место парикальцитола в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек

А.К. Еремкина[✉], ORCID: 0000-0001-6667-062X, a.lipatenkova@gmail.com

Н.Г. Мокрышева, ORCID: 0000-0002-9717-9742, parathyroid.enc.@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (ХБП) – системная патология костно-минерального гомеостаза, проявляющаяся одним из следующих признаков или их комбинацией: отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена – развитием вторичного гиперпаратиреоза; дефектами обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или ее прочности; сосудистой или тканевой кальцификацией. Расстройства метаболизма витамина D в виде снижения уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриола) и повышение уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) происходят на самых ранних этапах развития ХБП. Вторичный гиперпаратиреоз ассоциирован с высокой заболеваемостью и смертностью пациентов с ХБП 3–5Д-стадиями. Длительно декомпенсированное течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с нарушением функции почек приводит к необратимым изменениям в различных системах организма, резистентности к консервативным методам терапии и необходимости хирургического вмешательства. В виду снижения ренальной продукции кальцитриола особую роль в коррекции ВГПТ выполняют активаторы витамин-D-чувствительного рецептора. Они положительно влияют на снижение уровня иПТГ, костный обмен. Также представлены данные о плейотропных эффектах препаратов, имеющих решающее значение для профилактики фиброза почек и внескелетной кальцификации. В настоящем обзоре основное внимание уделено участию витамина D в патогенезе минеральных и костных нарушений и роли парикальцитола в их коррекции. Эффективность парикальцитола у пациентов с различными стадиями ХБП оценивалась в большом количестве наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, результаты которых были суммированы в ряде метаанализов.

Ключевые слова: минеральные нарушения, костные нарушения, хроническая болезнь почек, витамин D, вторичный гиперпаратиреоз, кальцификация, парикальцитол

Для цитирования: Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Место парикальцитола в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. *Медицинский совет*. 2021;(4):190–198. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-190-198.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Paricalcitol in management of chronic kidney disease–mineral and bone disorder

Anna K. Eremkina[✉], ORCID: 0000-0001-6667-062X, a.lipatenkova@gmail.com

Natalya G. Mokrysheva, ORCID: 0000-0002-9717-9742, parathyroid.enc.@gmail.com

Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD) is a systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following: abnormalities of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D metabolism (secondary hyperparathyroidism); abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength; or vascular or other soft tissue calcification. Decreasing $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol) and rising parathyroid hormone (PTH) levels occur on early stages of CKD. Secondary hyperparathyroidism contributes to the high morbidity and mortality noted in this population. Long-term decompensation of secondary hyperparathyroidism in patients with impaired renal function leads to irreversible changes in multiple organ systems, resistance to conservative treatment and the requirement for surgical intervention. Suppress of renal CYP27B1 and the calcitriol deficiency play a major role in the development of mineral and bone disorders in CKD, thus VDR activators are widely used for management of secondary hyperparathyroidism. These medications are effective in suppression of PTH and demonstrate the positive effects on bone metabolism. There is evidence of pleiotropic effects of VDR activators that are crucial for the prevention of renal fibrosis and extraskeletal calcification. This review focuses on the involvement of vitamin D in the pathogenesis of mineral and bone disorders and the role of paricalcitol in their correction. The efficacy of paricalcitol in patients with various stages of CKD has been evaluated in a large number of observational and randomized clinical trials, the comparative effectiveness of paricalcitol therapy has been summarized in several metanalyses.

Keywords: mineral disorders, bone disorders, chronic kidney disease, vitamin D, secondary hyperparathyroidism, calcification, paricalcitol

For citation: Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. Paricalcitol in management of chronic kidney disease–mineral and bone disorder. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(4):190–198. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-190-198.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) – системная патология костно-минерального гомеостаза, проявляющаяся одним из следующих признаков или их комбинацией: отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена – развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ); дефектами обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или ее прочности; сосудистой или тканевой кальцификацией [1]. Расстройства метаболизма витамина D, снижение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриола) и повышение уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) происходят на самых ранних этапах развития ХБП. Уровни кальцитриола ниже референсных значений определяют в 13% случаев при наличии расчетной СКФ > 80 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и в 60% случаев – при $\text{pСКФ} < 30$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Гиперпаратиреоз (иПТГ > 65 пг/мл) диагностируется у 12% пациентов с СКФ > 80 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, в то время как показатели кальция и фосфора сохраняются в нормальном диапазоне до того момента, как СКФ не становится менее 40 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ [2]. ВГПТ ассоциирован с высокой заболеваемостью и смертностью пациентов с ХБП 3–5Д-стадиями. Длительно декомпенсированное течение ВГПТ у пациентов с ХБП приводит к необратимым изменениям в различных системах организма, резистентности к консервативным методам терапии и необходимости хирургического вмешательства [1]. В настоящем обзоре основное внимание уделено участию витамина D в патогенезе МКН-ХБП и роли парикальцитола в коррекции данных нарушений.

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Витамин D3 образуется под воздействием ультрафиолетового света (УФ) из 7-дегидрохолестерина в коже. У растений синтез витамина D2 (эргокальциферол) из провитамина D2 (эргостерол) происходит сходным образом также в результате попадания УФ [2]. Человек способен усваивать как D2, так и D3 (однако витамин D2 характеризуется меньшей биологической активностью), но синтезировать только витамин D3. Витамины D2 и D3 вместе известны общим названием витамин D и являются биологически инертными. Далее, витамин D из кожи или с пищей попадает в кровоток, в основном посредством витамин-D-связывающего белка (VDBP), в меньшей степени в соединении с альбумином и липопротеином, и транспортируется в печень. В печени под воздействием мембранного фермента цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) витамин D3 путем гидроксилирования превращается в первый активный метаболит – $25(\text{OH})\text{D}$ (кальцидиол) [3]. Период полувыведения кальцидиола составляет около 18–21 дня. Определение $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови лучше всего отражает статус витамина D, поскольку гидроксилаза печени не регулируется отрицательной обратной связью и, таким образом, производство кальцидиола в основном зависит от исходного субстрата [4].

В клетках проксимальных канальцев почек кальцидиол проходит второй этап гидроксилирования под действием фермента P450 1α -гидроксилазы (CYP27B1), образуя $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриол). Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови также контролируется ферментом цитохрома P450 – 24-гидроксилазой (CYP24A1), который трансформирует кальцитриол в биологически неактивные метаболиты, растворимые в воде, – 24,25-дигидроксивитамин D и кальцитроевую кислоту [3, 5]. CYP27B1 в почках находится под жестким регуляторным контролем, таким образом, поддерживаются физиологические уровни кальцитриола в кровотоке (активируемые ПТГ и подавляемые фактором роста фибробластов 23 (FGF23), самим кальцитриолом, кальцием и фосфором) [5]. Производство $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках в значительной степени определяет уровни циркулирующего кальцитриола и его эндокринную роль в минеральном обмене. Период полураспада кальцитриола составляет около 4–6 ч [6].

Как и стероидные гормоны, кальцитриол оказывает свое действие через ядерный рецептор витамина D (VDR), который, в свою очередь, образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR). Образование комплекса $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}/\text{RXR}$ обуславливает взаимодействие VDR с витамин-D-регуляторными элементами промоторов целевых генов, регулируя транскрипцию и биосинтез соответствующих белков. VDR, который присутствует почти во всех тканях и клетках человеческого тела, способен активировать около 3% генома человека [7]. Кальцитриол – главный активатор VDR, тем не менее кальцидиол также может активировать рецептор, хотя в 100 раз с меньшей активностью, чем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [6].

Основная эндокринная функция кальцитриола состоит в том, чтобы поддерживать оптимальный гомеостаз кальция. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ способствует абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах, поддерживает необходимые уровни

кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предотвращения гипокальциемии. Витамин D необходим для обеспечения нормальных процессов костного ремоделирования, работы остеобластов и остеокластов. Кроме того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ оказывает множество «некальциемических» или плейотропных эффектов. Это реализуется за счет экстраренальной продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, которая происходит в моноцитах, макрофагах, кератиноцитах, клетках легких, плаценты, молочной железы, желудочно-кишечного тракта и др. В этих условиях кальцитриол регулирует множество клеточных процессов, влияя на рост и дифференцировку нормальных и злокачественных клеток, врожденную иммунную функцию, сердечно-сосудистую систему и т. д. [4]. Экстраренальная продукция кальцитриола не оказывает значимого влияния на концентрацию витамина в сыворотке крови и в меньшей степени зависит от гомеостатических регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, таких как ПТГ и сывороточный кальций. Внепочечная экспрессия CYP27B1 регулируется специфическими местными факторами, получая обратную связь от локально экспрессируемых CYP27B1, CYP24A1 и кальцидиола [8].

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Снижение количества действующих нефронов при ХБП приводит к развитию каскада патологических реакций, включая нарушение метаболизма витамина D, гипокальциемию, уменьшение фосфатурии и развитие гиперфосфатемии, изменение чувствительности и функции как кальций-чувствительного рецептора (CaSR), так и VDR окологлифовидных желез (ОЩЖ). Эти процессы способствуют увеличению синтеза ПТГ и при отсутствии адекватного лечения – развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), нарастанию уровня фосфора, FGF-23 [9,10].

Нарушение метаболизма витамина D играет важную роль в развитии ВГПТ. Во-первых, в популяции пациентов с ХБП широко распространен дефицит витамина D, что, как правило, обусловлено комбинацией патологических факторов: снижением конверсии 7-дегидрохолестерина в 9,10-секостерол (превитамина D3) вследствие уремии, алиментарной недостаточностью, ограниченным пребыванием на солнце и потерей кальцитриола с мочой при сопутствующей протеинурии [9]. Во-вторых, синтез кальцитриола постепенно снижается по мере прогрессирования ХБП, нарушение ренальной продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ассоциировано со снижением активности CYP27B1 на фоне уменьшения почечной массы, с потерей гликопротеина мегалина, необходимого для захвата кальцитриола эпителиоцитами проксимальных канальцев, а также непосредственно низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ [11]. При дефиците $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не происходит должной активации VDR на апикальной мембране энтероцитов и в клетках дистальных канальцев почки, и, как следствие, не запускается экспрессия генов, участвующих в трансцеллюлярном транспорте кальция, снижается его абсорбция, что способствует прогрессированию гипокальциемии. При гипокальциемии и дефиците $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ теряется супрессивный эффект иПТГ, развивается резистентность скелета к действию гормона. Впоследствии данные нарушения неизбежно приводят к повышенной секреции ПТГ и развитию ВГПТ [10].

Кроме того, к важным регуляторным факторам относятся FGF23, уровни которого начинают нарастать еще до повышения иПТГ. FGF-23 синтезируется остеоцитами в ответ на гиперфосфатемию и проявляет свою биологическую активность, взаимодействуя с родственными рецепторами (FGFR) при участии ко-фактора – белка Klotho (экспрессируется во многих тканях, но особенно в больших количествах в дистальных и проксимальных канальцах почек, эпителиальных клетках ОЩЖ). На начальных этапах ХБП за счет компенсаторного увеличения FGF-23 уровень фосфора сыворотки крови длительное время остается в пределах референсных значений, хотя гиперфосфатемия может проявляться уже начиная с ХБП С3-4. Увеличение FGF-23 непосредственно приводит к подавлению CYP27B1 и усугублению дефицита кальцитриола [12].

По мере того как уровень кальцитриола постепенно снижается, отрицательная обратная связь, которую он

обычно оказывает на ОЩЖ, становится неэффективной, что еще больше способствует прогрессированию ВГПТ. При длительной декомпенсации ВГПТ развивается диффузная поликлональная гиперплазия ОЩЖ [10]. Последняя может дополнительно подвергаться моноклональной узловой трансформации, что обусловлено сниженной экспрессией и потерей CaSR и VDR, в результате чего ОЩЖ плохо реагируют на терапию кальцимиметиками или препаратами витамина D. Последствиями некомпенсированного течения ВГПТ являются нарушения костного метаболизма и внескелетная кальцификация, неизбежно повышающие риски смертности для пациентов [1].

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ВИТАМИНА D

Коррекция МКН-ХБП прежде всего направлена на предотвращение прогрессирования ВГПТ и профилактику ассоциированных с ним осложнений. Выбор оптимальной лечебной тактики при ВГПТ напрямую зависит от основных показателей минерального обмена, к которым относятся сывороточный кальций, фосфор, иПТГ, фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) и $25(\text{OH})$ витамин D. При этом назначение терапии, титрация дозы препаратов, оценка эффективности и побочных эффектов должна основываться не на одномоментных результатах, а на определении данных лабораторных показателей в динамике. К основным целям лечения ВГПТ относятся: профилактика или коррекция гиперфосфатемии, нормализация кальциемии, достижение целевых показателей ПТГ и целевого уровня $25(\text{OH})$ витамина D [1].

Среди препаратов витамина D можно выделить нативные и активные формы (неселективные и селективные активаторы VDR, табл.). В связи с тем что для синтеза кальцитриола необходим фермент CYP27B1, уровень которого значительно снижается по мере прогрессирования ХБП, в качестве основных препаратов для лечения пациентов с ВГПТ при снижении фильтрационной функции почек рекомендуется использовать именно активные формы витамина D. Прямые эффекты препаратов витамина D осуществляются за счет связывания с VDR на поверхности клеток ОЩЖ, не прямое влияние реализуется за счет связывания с рецепторами в ЖКТ и костной ткани. Имеются данные о том, что активные метаболиты витамина D могут напрямую влиять на CaSR. С одной стороны, применение активных форм витамина D у пациентов с ХБП 5Д и ВГПТ положительно влияет на снижение уровня иПТГ, уменьшает потребность в паратиреоидэктомии и улучшает морфологию костной ткани. С другой стороны, терапия данными препаратами значимо повышает риски гиперкальциемии и гиперфосфатемии, представляющие собой основные предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных событий при ХБП. Нецелесообразность применения этих препаратов при отсутствии гипокальциемии на ранних стадиях ХБП объясняется избыточным подавлением синтеза и секреции иПТГ, что пагубно влия-

ет на процессы костного ремоделирования. Эксперты KDIGO предлагают максимально отсрочить применение активных метаболитов/аналогов витамина D у пациентов с ХБП С3А-5. И назначать их пациентам с ХБП С4–5-стадии с выраженной гипокальциемией и прогрессирующими ВГПТ [1].

Всем пациентам независимо от стадии ХБП показано назначение нативных форм витамина D с целью достижения и поддержания оптимальных уровней 25(OH)D и, следовательно, профилактики или коррекции ВГПТ. Терапия ВГПТ с использованием нативных препаратов витамина D наиболее эффективна на ранних этапах развития ХБП по сравнению с преддиализной и диализной стадиями. Достаточный уровень 25(OH)D необходим не только для реализации классических эффектов витамина D на минерализацию костной ткани и активность паратиреоцитов, но и его плейотропного действия. Дефицит/недостаточность витамина D связан с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, снижением антиатерогенных факторов эндотелиальных клеток, что дополнительно увеличивает риски прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В последней версии клинических практических рекомендаций KDIGO от 2017 г. обозначена необходимость исходного определения уровня 25(OH)D всем пациентам со стадиями ХБП С3–С5D, и дальнейшего восполнения дефицита/недостаточности витамина D по принципам, утвержденным для общей популяции [1].

● **Таблица.** Препараты витамина D, используемые в рамках терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек

● **Table.** Vitamin D supplements used as part of the treatment regimen of mineral and bone disorders in chronic kidney disease

Группа	Международное непатентованное название	Химическая структура
Нативные препараты витамина D	Колекальциферол Эргокальциферол*	(витамин D3) (витамин D2)
Неселективные препараты витамина D	Кальцифедол* Кальцитриол Альфакальцидол Доксеркальциферол*	25(OH)D3 1 α ,25(OH)2D3 1 α (OH)D3 1 α (OH)D2
Селективные препараты витамина D	Парикальцитол Максикальцитол*	19-нор-1 α ,25(OH)D2 22-оха-1,25(OH)2 D3

* - Препараты, не зарегистрированные на территории РФ.

ПАРИКАЛЬЦИТОЛ – СЕЛЕКТИВНЫЙ АКТИВАТОР VDR

Парикальцитол, или 19-нор-1 α , 25-дигидроксивитамин D2 (торговое название Земплар, вл. ЭббВи Лтд, Великобритания) является синтетическим аналогом 1,25(OH) $_2$ D2, полученным путем отщепления метиленовой группы от 19-й позиции углеводородной цепи. Подобное химическое строение ассоциировано с селективной активацией VDR в ОЩЖ и значимо меньшей – в кишечнике [14]. У крыс парикальцитол дозозависимо

подавлял секрецию ПТГ и препятствовал гиперплазии ОЩЖ, в меньшей степени стимулировал абсорбцию кальция в кишечнике и был в 10 раз менее активен в отношении мобилизации кальция и фосфора из скелета, чем кальцитриол [15]. Кроме того, *in vitro* парикальцитол демонстрировал положительное влияние на костное ремоделирование. В отличие от кальцитриола, парикальцитол в меньшей степени индуцирует синтез цитокина RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand) остеобластами, запускающего мобилизацию остеокластов и резорбцию костной ткани [16]. Подобный эффект прослеживался и в клинических исследованиях с участием пациентов на гемодиализе [17].

В 1998 г. препарат был одобрен FDA для парентерального введения при лечении ВГПТ. В 2005 г. пероральная форма была зарегистрирована для терапии пациентов с ХБП на додиализных стадиях [18]. Внутривенные инъекции парикальцитола используются только у пациентов на гемодиализе. Капсульная форма может назначаться как при ХБП С3–5, так и у пациентов с ХБП 5D. Согласно инструкции по применению парикальцитола, стартовая доза препарата в капсулах или в виде инъекций определяется исходным уровнем ПТГ, при расчете применяются специальные формулы. При разных режимах дозирования профиль терапевтического действия препарата схож. Максимальная безопасная доза в клинических исследованиях составила 32 мкг.

Выведение парикальцитола главным образом проходит двухфазно за счет гепатобилиарной экскреции. Быстрое снижение наблюдается в течение двух часов после в/в болюсного введения, однако в последующем концентрация снижается линейно со средним периодом полувыведения около 15 ч. Данные исследований *in vitro* подтверждают, что парикальцитол метаболизируется многочисленными печеночными и внепеченочными ферментами, включая CYP24. Только 5,7% внутривенной дозы препарата выводится в неизменном виде у здоровых добровольцев. У пациентов после процедуры гемодиализа клиренс парикальцитола составил 0,58–0,91 л/ч, а конечный период полувыведения – 11–32 ч. Таким образом, было показано, что клиренс не зависит от гемодиализа. Однако у больных хроническими заболеваниями почек 5-й стадии выявили снижение клиренса и увеличение периода полувыведения по сравнению со здоровыми людьми [19].

ПАРИКАЛЬЦИТОЛ В ТЕРАПИИ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХБП 5D

Эффективность парикальцитола в отношении коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП 5D- стадией оценивалась в большом количестве наблюдательных (КИ) и рандомизированных клинических исследований (РКИ), результаты которых были суммированы в ряде метаанализов. Y. Liu et al. (13 исследований, n = 112 695 пациентов) продемонстрировали преимущество парикальцитола в сравнении с другими активными формами витамина D в снижении уровня иПТГ (стандартизированная разность

средних (CPC) = -0,53, 95% ДИ: -0,90, -0,17; $p = 0,004$). При этом, что касается влияния на уровни кальция и фосфора, статистически значимых различий получено не было ($p = 0,078$ и $p = 0,727$ соответственно). Тем не менее в группе парикальцитол отмечались более высокие значения Са*Р-произведения, хотя выявленные различия имели невысокий уровень статистической значимости ($p = 0,031$). Группы были сопоставимы по частоте нежелательных явлений (отношение рисков (ОР) = 1,02, 95% ДИ: 0,93, 1,12; $p = 0,674$) [19]. Необходимо отметить, что в данном метаанализе были объединены и проанализированы данные как рандомизированных клинических исследований (РКИ), так и когортных исследований (КИ), что могло привести к возникновению систематической ошибки. В другом метаанализе X. Geng et al. ($n = 110\ 544$) оценка эффективности парикальцитол проводилась в отдельных подгруппах: 10 РКИ и 4 ретроспективных КИ. Согласно полученным данным парикальцитол также продемонстрировал лучшие результаты в коррекции уровня иПТГ (CPC = -0,53, ДИ 95%: -0,89–-0,16; $p = 0,004$) [20]. Что касается влияния на концентрации кальция в сыворотке крови, то были получены противоречивые результаты. В подгруппе РКИ кальциемия была статистически значимо выше в группе парикальцитол по сравнению с другими активаторами VDR (CPC = 2,14 (ДИ 95%: 0,90–3,38; $p = 0,0007$), в то время как в КИ эффекты были обратными – фиксировались значимо более низкие уровни кальция крови (CPC = -0,85, ДИ 95%: -1,34–-0,35; $p = 0,0008$). И хотя данные РКИ считаются более надежными, ретроспективные работы имели гораздо больший размер выборки ($n = 75\ 151$), что не позволяет игнорировать полученные результаты. Анализ данных КИ выявил, что повышение уровня фосфора крови в сравнении с исходными показателями было значимо меньше в группе парикальцитол, но в подгруппе РКИ достоверных различий не определялось. Частота развития нежелательных явлений была одинаковой для различных препаратов витамина D, что согласуется с результатами Y. Liu et al. [21]. С другой стороны, результаты метаанализа Y. Xie et al. от 2017 г. (8 РКИ, $n = 759$) не выявили значимых различий в процентном соотношении диализных пациентов, достигших целевых уровней иПТГ, в группе парикальцитол и других активаторов VDR (ОР = 1,01 ДИ 95%: 0,87–1,18; $p = 0,85$). Не было различий в частоте гиперкальциемии (ОР = 0,95; 95% ДИ 0,74–1,21; $p = 0,65$) и гиперфосфатемии (ОР = 0,94; 95% ДИ 0,77–1,16; $p = 0,58$) [22].

В литературе имеются данные о преимуществах парикальцитол в отношении общей выживаемости пациентов с ХБП 5Д. D.G. Dobrez et al. выявили, что пациенты, получавшие парикальцитол, имели более низкие риски госпитализации по любой причине (на 14% ниже; ОУ = 0,863; $P < 0,0001$), для них были характерны меньшее количество госпитализаций в год (ОУ = -0,642; $P < 0,001$) и меньшие сроки пребывания в стационаре (отношение угроз (ОУ) = -6,84; $P < 0,001$), чем в группе больных, получавших кальцитриол [23]. В крупном когортном исследовании с участием более чем 67 тыс. больных было показано, что терапия парикальцитолом по сравне-

нию с кальцитриолом ассоциировалась с более значимым снижением смертности среди гемодиализных пациентов. Разница в выживаемости достигала статистической значимости через 12 мес. лечения и продолжала увеличиваться с течением времени ($p < 0,001$) [24]. Анализ ретроспективных данных в другой работе показал, что выживаемость среди пациентов, получавших в/в формы витамина D (кальцитриол или парикальцитол) была на 20% выше, чем у тех, кто совсем не получал активаторы рецептора VDR (ОУ = 0,80; 95% ДИ: 0,76–0,83). Общая выживаемость через 2 года терапии составила 75,6% в группе в/в форм витамина D против 58,7% в группе без терапии ($p < 0,001$, лог-ранг тест) [25]. Преимущества парикальцитол перед другими активными препаратами витамина D в отношении общей выживаемости также были продемонстрированы в метаанализе X. Geng et al. (ОУ = 0,86, 95% ДИ: 0,80–0,92; $p < 0,001$) и снижения уровня иПТГ (CPC = -0,53, 95% ДИ: -0,90–(-0,17); $p = 0,004$) [21]. F. Tentori et al. провели сравнительную оценку 3 активаторов VDR: парикальцитол ($n = 2087$), доксеркальциферола ($n = 2432$) или кальцитриола ($n = 3212$) [26]. У пациентов, получавших парикальцитол, уровень смертности был аналогичен таковому у пациентов, получавших доксеркальциферол, но ниже, чем в группе кальцитриола. В конце 37-недельного периода наблюдения смертность (количество смертей/100 пациенто-лет) составила 15,3 (95% ДИ: 13,6–16,9) в группе парикальцитол; 15,4 (95% ДИ: 13,6–17,1) в группе доксеркальциферола и 19,6 (95% ДИ: 18,2, 21,1) в группе кальцитриола. Таким образом, статистически значимой разницы для парикальцитол и доксеркальциферола получено не было (ОУ варьируется от 0,99 до 1,06) [26].

ПАРИКАЛЬЦИТОЛ В ТЕРАПИИ ПАТОГЕНЕЗЕ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ НА ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ

Основные цели лечения пациентов с ХБП 3–5-й стадиями направлены на максимально возможное отдаление перехода на заместительную терапию диализом. Активные формы витамина D широко используются для профилактики и лечения ВГПТ у пациентов с ХБП на додиализных стадиях. Тем не менее их назначение может осложняться развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и гиперфосфатемии, ассоциированными с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и внескелетной кальцификации [1]. Большая селективность парикальцитол в отношении VDR в ОЩЖ [14], чем в кишечнике и костях, предполагает возможность минимизировать риск гиперкальциемии и гиперфосфатемии в сочетании с положительным эффектом на уровень иПТГ у пациентов с претерминальными стадиями ХБП, что и стало предметом анализа в ряде исследований.

В рандомизированном плацебо-контролируемом испытании пероральной формы парикальцитол было продемонстрировано эффективное снижение уровня

иПТГ минимум на 30% от исходных значений в 91% случаев (vs 13% в группе плацебо, $p < 0,001$). Достоверных различий по частоте гиперкальциемии, гиперфосфатемии и повышенных значениях Ca^{*}P -произведения между группами получено не было. Точно также не было обнаружено различий в степени экскреции кальция и фосфора с мочой или ухудшении почечной функции [27]. Позднее Coyne et al. провели сравнительную оценку эффективности парикальцитола и кальцитриола в коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП 3–4-й стадиями. Согласно полученным результатам снижение уровня иПТГ на 40% от исходных показателей наблюдалась более чем у половины пациентов (60%) на 8-й неделе терапии, в то время как в группе кальцитриола подобный результат был достигнут на 12-й неделе. Изменения в сывороточных концентрациях кальция и фосфора были сопоставимы в обеих группах (не более чем на 0,5 мг/дл для каждого показателя), что, вероятно, могло быть связано с небольшими начальными дозировками препаратов (1 мкг парикальцитола и 0,25 мкг кальцитриола) [28].

Парикальцитол способен оказывать противовоспалительное и антитромботическое действие, подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, таким образом, препятствовать прогрессированию ХБП и внескелетной кальцификации. В экспериментальных работах было показано, что препарат способен тормозить отложение фосфатов кальция как посредством подавления индукторов кальцификации (коллагена I типа, костного сиалопротеина, интерлейкина 1-го типа, фактора некроза опухоли), так и активации ее ингибиторов (матриксного Gla-протеина, остеопонтина и др.) [29]. В первичной культуре гладкомышечных клеток аорты человека активаторы VDR (парикальцитол и кальцитриол) препятствовали атеротромбозу путем регулирования ингибитора активатора плазминогена-1, тромбоспондина-1 и тромбомодулина, что может быть потенциально значимо для профилактики кальцификации у пациентов с ХБП [30].

В настоящее время не получено доказательств в отношении прямых эффектов парикальцитола на структурно-функциональные характеристики миокарда. В двух крупных РКИ PRIMO и OPERA у пациентов с ХБП 3–4-й стадии отмечалось значимое снижение уровня иПТГ, однако одновременно с этим повышались и риски гиперкальциемии [31, 32]. В двойном слепом исследовании PRIMO ($n = 277$) парикальцитол назначался пациентам с ХБП 3–4-й стадии в дозе 2 мкг/день с последующим уменьшением дозы до 1 мкг в случае повышения уровня кальция в сыворотке более 2,75 ммоль/л. Исходные уровни ПТГ были примерно в 1,5 раза выше верхней границы нормы. Согласно полученным результатам терапия парикальцитолом в течение 48 нед. наблюдения не сопровождалась уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка и не влияла на диастолическую функцию сердца, таким образом, первичные конечные точки достигнуты не были. Частота эпизодов гиперкальциемии была значимо выше в группе парикальцитола по сравнению с контролем (20,9 vs 0,9%) [30]. По данным OPERA,

гиперкальциемия более 2,55 ммоль/л наблюдалась у 43,3% пациентов, получавших парикальцитол в дозе 1 мкг в сутки, и только у 3,3% пациентов, получавших плацебо. Различий в показателях систолической и диастолической функции, фракции выброса и массы миокарда левого желудочка между группами выявлено не было [32]. Тем не менее в обоих РКИ отмечалось сокращение количества госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получавших парикальцитол [31, 32]. Данные результаты относились к вторичным конечным точкам и требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

В литературе представлены данные о том, что назначение активаторов VDR, включая парикальцитол, может оказывать благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую заболеваемость в когорте больных с ХБП даже при отсутствии прямых эффектов на миокард. В метаанализ Х.Н. Li et al. суммарно вошло 7 РКИ ($n = 731$). По сравнению с плацебо в группе пациентов с ХБП, получавших терапию селективными активаторами VDR, сообщалось о достоверном снижении частоты сердечно-сосудистой заболеваемости (ОР 0,27, 95%ДИ: 0,13–0,59) и протеинурии как мощного фактора прогрессирования почечной недостаточности (ОР 1,9 (95% ДИ 1,34–2,71)). На фоне терапии парикальцитолом повышалась вероятность гиперкальциемии (ОР 7,85; 95%ДИ: 2,92–21,10), чего не было выявлено в группе кальцитриола [33]. Метаанализ 9 клинических исследований ($n = 832$) Cheng et al. подтвердил положительный эффект парикальцитола в снижении протеинурии ($p = 0,001$) без риска развития побочных эффектов [34].

Отдельно можно выделить проблему диабетической нефропатии, характеризующуюся развитием гломерулосклероза, воспалительной инфильтрацией, атрофией канальцев и интерстициальным фиброзом, неизбежно приводящим к терминальному нарушению функции почек и ассоциированную с большей частотой фатальных сердечно-сосудистых событий. Активация РААС – важный фактор риска прогрессирования диабетической нефропатии. Имеются данные о снижении экспрессии мРНК ангиотензиногена, ренина, рецепторов ренина и сосудистого эндотелиального фактора роста у крыс с ХБП под действием парикальцитола [21]. Кроме того, данный препарат может подавлять конечные продукты гликозилирования у пациентов с СД, воздействуя на сигнал AGE/RAGE. В экспериментальных моделях на мышах с интерстициальной обструктивной нефропатией (вследствие односторонней перевязки мочеточника) парикальцитол подавлял интерстициальное воспаление и синтез/отложение компонентов межклеточного матрикса (коллагена и фибронектина), а также ингибировал эпителиально-мезенхимальный переход, играющий важную роль в формировании фиброза почек, способствовал восстановлению количества активных VDR [35].

Исследование VITAL показало, что терапия парикальцитолом в течение 24 нед. в дозе 2 мкг в сутки снижает альбуминурию у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ХБП. Необходимо отметить, что за все время наблюдения

дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина, обладающих нефропротективными свойствами, оставались без изменений. Терапия парикальцитолом в сравнении с группой плацебо приводила к достоверному снижению альбуминурии на 16% от исходных значений (с 62 до 51 мг/ммоль) [36]. Что касается когорты пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и нефропатией ($n = 48$), после 12 нед. лечения парикальцитолом было отмечено статистически значимое снижение экскреции альбумина с мочой на 18% ($p = 0,03$), расчетной СКФ – на 5 ($p < 0,001$), а измеренной СКФ – на 1,5 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,2$) [37].

ПАРИКАЛЬЦИТОЛ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Успешная трансплантация почки в той или иной степени нивелирует эндокринные и метаболические нарушения, вызванные ХБП. Однако в течение первых лет после операции в подавляющем проценте случаев гиперпаратиреоз сохраняется. У реципиентов с удовлетворительной функцией транспланта иПТГ возвращается к референсным значениям, принятым для общей популяции (в отсутствие других вторичных причин его повышения). При этом у пациентов со сниженной функцией пересаженной почки гиперпаратиреоз может носить персистирующий характер [38].

Стойкое повышение уровня иПТГ в послеоперационном периоде оказывает существенное влияние как на качество, так и на сроки выживания почечных трансплантатов. Уровень иПТГ более 140 пг/мл через 2,5–3 мес. после трансплантации ассоциирован с прогрессированием внескелетной кальцификации и развитием сердечно-сосудистых осложнений, потерей трансплантата, увеличением риска общей смертности. Кроме того, персистирующий гиперпаратиреоз – существенный фактор риска потери костной массы и повышенного риска перелома [39].

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус) – одни из наиболее часто используемых иммуносупрессивных препаратов при трансплантациях почек, печени, поджелудочной железы и тонкого кишечника. Они блокируют в Т-лимфоцитах процесс транскрипции, ответственный за продукцию цитокинов, вследствие чего происходит селективное подавление пролиферации и активации Т-лимфоцитов. Токсичность ингибиторов кальциневрина может быть причиной нарушения функции хронической трансплантата. На экспериментальной модели было показано, что парикальцитол ослабляет циклоспорин-индуцированную нефропатию, подавляет интерстициальное воспаление, препятствует фиброзу клеток эпителиальных канальцев [40].

Протеинурия негативно влияет на выживаемость донорской почки и составляет по результатам исследований до 45% в данной когорте больных. В ряде работ изучалось влияние парикальцитолом на протеинурию у пациентов после трансплантации, однако результаты остаются неоднозначными. M. Trillini et al. продемонстрировали, что использование парикальцитолом среди реципиентов почечного аллотрансплантата с персистирую-

щим ВГПТ (участники перенесли трансплантацию за 5 лет до включения в исследование) приводит как к значимому снижению уровня иПТГ сыворотки крови, так и суточной протеинурии при сроке наблюдения в течение 6 мес. ($p < 0,05$) [41]. Аналогичные результаты были получены в другой работе с сопоставимой выборкой пациентов с ВГПТ (трансплантация в среднем за 6 лет до участия в исследовании). Число пациентов, достигших снижения протеинурии $\geq 50\%$, постепенно увеличивалось с 10,3% (6/58 пациентов) на 3-м мес. терапии до 44,8% (26/58) при последнем визите через год. Исходные показатели составили $1,1 \pm 0,7$ г/сут против $0,7 \pm 0,7$ г /сут через 12 мес. лечения ($p < 0,05$) [42]. В обоих представленных исследованиях был продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности препарата. С другой стороны, H.K. Pihlström et al. в своем рандомизированном клиническом исследовании не смогли подтвердить полученные результаты (суммарно включено 77 реципиентов, группа парикальцитолом – 37 человек). Терапия парикальцитолом сопровождалась значимым снижением уровня иПТГ ($p = 0,01$), при этом достоверных изменений в степени альбуминурии ($p = 0,76$), сосудистых параметрах (скорости пульсовой волны на периферических артериях ($p = 0,98$), эндотелиальной дисфункции ($p = 0,33$)) или СКФ ($p = 0,57$) получено не было. Кроме того, лечение парикальцитолом не влияло на экспрессию генов в аллотрансплантате, сопряженных с прогрессированием фиброза и интерстициального воспаления [43]. Сходные данные получены H. Amer et al. Авторы изучали влияние парикальцитолом на протеинурию у пациентов, недавно перенесших трансплантацию, и не обнаружили стойкого антипротеинурического эффекта [44]. Вероятно, расхождения в результатах исследований могут быть ассоциированы с различным временем включения пациентов после перенесенной трансплантации и длительностью персистирующего ВГПТ. Кроме того, исходный уровень протеинурии в целом был ниже у реципиентов трансплантата *de novo*.

Цитокины играют одну из ключевых ролей в выживаемости трансплантированной почки. Их избыточная продукция развивается в ответ на ишемическое/реперфузионное повреждение ткани, что напрямую подтверждается экспрессией мРНК в клетках почечных клубочков и канальцев таких медиаторов воспаления, как интерфероны (ИНФ γ), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1), интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-10) и др. [45]. Имеются данные, подтверждающие значимые ассоциации между наличием трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1) в ткани трансплантата и плазме с отторжением донорской почки [46]. В РКИ M. Oblak et al. суммарно было включено 168 пациентов с соотношением общий белок/креатинин в моче ≥ 20 мг/ммоль, 83 из которых вошли в группу парикальцитолом, а остальные – плацебо. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту, клиническим характеристикам, основным показателям РААС. В группе парикальцитолом было продемонстрировано достоверное снижение как уровня IL-6 ((-29%) в группе препарата против (+23%) в группе плацебо, $p < 0,001$), так и TGF- β 1 ((-12%) в про-

тив (+21%) соответственно, $p < 0,001$). Также было зафиксировано значительное снижение показателей систолического АД к 8-й нед. терапии ($p = 0,023$ по сравнению с плацебо [47]). Выявленные положительные эффекты на выработку провоспалительных маркеров и артериальное давление на фоне приема парикальцитола могут быть рассмотрены как дополнительные нефропротективные свойства препарата, особенно актуальные в отношении сохранения почечного трансплантата. Требуется дальнейшие исследования по данной проблеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование ХБП неизбежно приводит к развиту ВГПТ, ассоциированного с высокой заболеваемостью и смертностью у данных пациентов. Витамин D является важным регулятором метаболизма кальция и фосфора в организме, кроме того, он оказывает многочисленные плейотропные эффекты на сердечно-

сосудистую, центральную, нервную, иммунную системы, почечную функцию. В виду снижения ренальной продукции кальцитриола особую роль в коррекции ВГПТ выполняют активаторы VDR. Они положительно влияют на снижение уровня иПТГ, костный обмен. Также представлены данные о плейотропных эффектах препаратов, имеющих решающее значение для профилактики фиброза почек и внескелетной кальцификации. Крупные наблюдательные исследования демонстрируют преимущества терапии активными препаратами витамина D при терминальных стадиях ХБП в виде снижения смертности, однако полученные результаты пока не были подтверждены в РКИ. Применение парикальцитола в ключе его потенциальных ангио- и нефропротективных свойств представляется перспективным, однако требует дальнейших рандомизированных исследований.



Поступила / Received 15.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2021

Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Список литературы / References

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CD-MBD Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- Pike J.W., Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):815–843. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.
- Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
- Пигарова Е.А., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.
- Zittermann A., Ernst J.B., Birschmann I., Ditttrich M. Effect of vitamin D or activated vitamin D on circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin Chem.* 2015;61(12):1484–1494. doi: 10.1373/clinchem.2015.244913.
- Hausler M.R., Hausler C., Jurutka P., Thompson P., Hsieh J.-C., Remus L. et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997;154(S):S57–S73. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9379138/>
- Bikle D.D. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci.* 2016;1376(1):29–52. doi: 10.1111/nyas.13219.
- Nigwekar S.U., Tamez H., Thadhani R.I. Vitamin D and chronic kidney disease – mineral bone disease (CKD-MBD). *BoneKey Rep.* 2014;3:498. doi: 10.1038/bonekey.2013.232.
- Portillo M.R., Rodríguez-Ortiz M.E. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):79–95. doi: 10.1007/s11154-017-9421-4.
- Chesney R.W. Interactions of vitamin D and the proximal tubule. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):7–14. doi: 10.1007/s00467-015-3050-5.
- Nitta K., Nagano N., Tsuchiya K. Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(1–2):1–10. doi: 10.1159/000365787.
- Franca Gois P.H., Wolley M., Ranganathan D., Seguro A.C. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: Recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1773. doi: 10.3390/ijerph15081773.
- Brandt L., Egffjord M., Olgaard K. Pharmacokinetics of 1,25(OH)2D3 and 1α(OH)D3 in normal and uremic men. *Nephrol Dialysis Transpl.* 2002;17(5):829–842. doi: 10.1093/ndt/17.5.829.
- Brown A.J., Finch J., Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clinl Med.* 2002;139(5):279–284. doi: 10.1067/mlc.2002.122819.
- Slatopolsky E., Cozzolino M., Lu Y., Finch J., Dusso A., Staniforth M. et al. Efficacy of 19-Nor-1,25-(OH)2D2 in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003;63(6):2020–2027. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00029.x.
- Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N., Giles K., Norwood K., Slatopolsky E. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1, 25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1283–1288. doi: 10.1053/ajkd.2002.36899.
- Negrea L. Active vitamin D in chronic kidney disease: getting right back where we started from? *Kidney Dis (Basel).* 2019;5(2):59–68. doi: 10.1159/000495138.
- Robinson D.M., Scott L.J. Paricalcitol: a review of its use in the management of secondary hyperparathyroidism. *Drugs.* 2005;65(4):559–576. doi: 10.2165/00003495-200565040-00008.
- Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y., Wu M.-Y., Sun Y.-Y., Ma F.-Z. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:999–1009. doi: 10.2147/DDDT.S176257.
- Geng X., Shi E., Wang S., Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Plos One.* 2020;15(5):e0233705. doi: 10.1371/journal.pone.0233705.
- Xie Y., Su P., Sun Y., Zhang H., Zhao R., Li L. et al. Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1–9. doi: 10.1186/s12882-017-0691-6.
- Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M., Marx S.E., Melnick J.Z., Sprague S.M. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1174–11781. doi: 10.1093/ndt/ghf123.
- Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Eng J Med.* 2003;349(5):446–456. doi: 10.1056/NEJMoa022536.
- Teng M., Wolf M., Ofsthun M.N., Lazarus J.M., Hernán M.A., Camargo C.A., Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1115–1125. doi: 10.1681/ASN.2004070573.
- Coyne D.W., Goldberg S., Faber M., Ghossein C., Sprague S.M. A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3–4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(9):1620–1626. doi: 10.2215/CJN.10661013.
- Tentori F., Hunt W., Stidley C., Rohrscheib M., Bedrick E., Meyer K. et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006;70(10):1858–1865. doi: 10.1038/sj.ki.5001868.
- Coyne D., Acharya M., Qiu P., Abboud H., Battie D., Rosansky S. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism

- in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(2):263–276. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.10.007.
28. Мокрышева Н., Маганева И. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио- и нефропротекции. *Медицинский совет.* 2018(4):60–65. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-60-65. Mokrysheva N.G., Maganava I.S. Mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: the real possibilities of cardio and nephroprotection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018(4):60–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-60-65.
 29. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 2007;44(1):11–18. doi: 10.1159/000097812.
 30. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y., Chang Y., Wenger J., Tamez H. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(7):674–684. doi: 10.1001/jama.2012.120.
 31. Wang AY-M., Fang F., Chan J., Wen Y.-Y., Qing S., Chan I.H.-S. et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD – the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):175–186. doi: 10.1681/ASN.2013010103.
 32. Li X.H., Feng L., Yang Z.H., Liao Y.H. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(10):706–714. doi: 10.1111/nep.12505.
 33. Cheng J., Zhang W., Zhang X., Li X., Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):391–400. doi: 10.2215/CJN.03000311.
 34. Tan X., Li Y., Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3382–3393. doi: 10.1681/ASN.2006050520.
 35. De Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M., Audhya P., Coyne D., Garimella T. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9752):1543–1551. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.
 36. Joergensen C., Tarnow L., Goetze J., Rossing P. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. *Diabetic Med.* 2015;32(3):374–381. doi: 10.1111/dme.12606.
 37. Santos R.D., Rossi A., Coyne D., Maw T.T. Management of post-transplant hyperparathyroidism and bone disease. *Drugs.* 2019;79(5):501–513. doi: 10.1007/s40265-019-01074-4.
 38. Bleskestad I.H., Bergrem H., Leivestad T., Hartmann A., Gøransson L.G. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant.* 2014;28(4):479–486. doi: 10.1111/ctr.12341.
 39. Park J.W., Bae E.H., Kim I.J., Ma S.K., Choi C., Lee J., Kim S.W. Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. *Kidney Int.* 2010;77(12):1076–1085. doi: 10.1038/ki.2010.69.
 40. Trillini M., Cortinovis M., Ruggerenti P., Loaeza J.R., Courville K., Ferrer-Siles C. et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(5):1205–1214. doi: 10.1681/ASN.2013111185.
 41. Gonzalez E., Rojas-Rivera J., Polanco N., Morales E., Morales J.M., Egido J. et al. Effects of oral paricalcitol on secondary hyperparathyroidism and proteinuria of kidney transplant patients. *Transplantation.* 2013;95(7):e49–e52. doi: 10.1097/TP.0b013e3182855565.
 42. Pihlström H.K., Gatti F., Hammarström C., Eide I.A., Kasprzycka M., Wang J. et al. Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant recipients. An open-label randomized study. *Transplant Int.* 2017;30(8):827–840. doi: 10.1111/tri.12973.
 43. Amer H., Griffin M., Stegall M., Cosio F., Park W., Kremers W. et al. Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1576–1585. doi: 10.1111/ajt.12227.
 44. Kaminska D., Tyran B., Mazanowska O., Rabczynski J., Szyber P., Patrzalek D. et al. Cytokine gene expression in kidney allograft biopsies after donor brain death and ischemia-reperfusion injury using in situ reverse-transcription polymerase chain reaction analysis. *Transplantation.* 2007;84(9):1118–1124. doi: 10.1097/01.tp.0000287190.86654.74.
 45. Del Prete D., Ceol M., Anglani F., Vianello D., Tiralongo E., Valente M. et al. Early activation of fibrogenesis in transplanted kidneys: a study on serial renal biopsies. *Exp Mol Pathol.* 2009;87(2):141–145. doi: 10.1016/j.yexmp.2009.07.004.
 46. Oblak M., Mlinšek G., Kandus A., Buturović-Ponikvar J., Arnol M. Effects of paricalcitol on biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *Clin Nephrol.* 2017 Supplement 1;88(13):119–125. doi: 10.5414/CNP88FX26.
 47. Levin A., Bakris G., Molitch M., Tian J., Williams L., Andress D.L. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney int.* 2007;71(1):31–38. doi: 10.1038/sj.ki.5002009.

Информация об авторах:

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н., заведующая отделением патологии околощитовидных желез, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; SPIN-код: 8848-2660; a.lipatenkova@gmail.com
Мокрышева Наталья Георгиевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; SPIN-код: 5624-3875; parathyroid.enc@gmail.com

Information about the authors:

Anna K. Eremkina, Cand. Sci. (Med.), Head of Parathyroid Gland Pathology Department, Endocrinology Research Centre, 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; a.lipatenkova@gmail.com
Natalya G. Mokrysheva, Corresponding Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Endocrinology Research Centre, 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; parathyroid.enc@gmail.com

Эндотелиальные прогениторные клетки в патогенезе новой коронавирусной инфекции

Н.А. Кузубова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1166-9717, kuzubova@mail.ru

О.Н. Титова¹, ORCID: 0000-0003-4678-3904, titova-on@mail.ru

Е.С. Лебедева¹, ORCID: 0000-0001-6887-0166, osmelena@mail.ru

Е.В. Волчкова², ORCID: 0000-0001-6712-5121, elizavetavolch@mail.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Дисфункция эндотелия легочных сосудов является одним из основных патогенетических факторов, обуславливающих многие клинические проявления тяжелого течения COVID-19. Циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) представляют собой эндогенный регенеративный резерв, обеспечивающий поддержание целостности сосудистого эндотелия и его восстановление в случае повреждения патогенными факторами. Снижение количества циркулирующих ЭПК считается предиктором заболеваемости и смертности при состояниях, сопряженных с развитием эндотелиальной дисфункции, к числу которых относится COVID-19. Точный фенотип клеток-предшественников, способных дифференцироваться именно в эндотелиальные клетки, до сих пор не определен. В большинстве лабораторий для идентификации ЭПК используются антигены CD133+, CD34+, VEGFR-2+ (CD 309) или их комбинации. Процесс мобилизации и миграции ЭПК в организме управляется молекулярными сигналами от иммунных клеток, находящихся в зоне повреждения. Стромальный клеточный фактор 1 (SDF-1), вырабатываемый костным мозгом и многими другими тканями, является важным направляющим хемоаттрактантом для ЭПК, экспрессирующих его рецепторы на своей поверхности. Результаты исследований, выполненных в 2020 г., свидетельствуют о том, что вирус SARS-Cov-2 поражает гематопозитические стволовые клетки, способные трансформироваться в ЭПК, и сами циркулирующие ЭПК, вызывая воспалительные и прокоагуляционные реакции, осложняющие течение COVID-19. Отсутствует единое мнение относительно механизма инфицирования ЭПК коронавирусом: напрямую через экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) или посредством АПФ2-независимого механизма. На сегодняшний день не существует эффективной терапии COVID-19. Использование присущего ЭПК регенеративного потенциала, поиск способов усиления мобилизации ЭПК из депо и повышения их функциональной активности могут стать перспективным подходом к предупреждению тяжелых осложнений и смертности от COVID-19.

Ключевые слова: эндотелиальные прогениторные клетки, дисфункция эндотелия, COVID-19, SARS-Cov-2, ангиотензин-превращающий фермент, стромальный клеточный фактор 1

Для цитирования: Кузубова Н.А., Титова О.Н., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. Эндотелиальные прогениторные клетки в патогенезе новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2021;(4):199–204. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-199-204.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endothelial progenitor cells in pathogenesis of new coronaviral infection

Natalia A. Kuzubova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1166-9717, kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova¹, ORCID: 0000-0003-4678-3904, titova-on@mail.ru

Elena S. Lebedeva¹, ORCID: 0000-0001-6887-0166, osmelena@mail.ru

Elizaveta V. Volchkova², ORCID: 0000-0001-6712-5121, elizavetavolch@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Pulmonary vascular endothelium dysfunction is one of the main pathogenic factors responsible for many clinical manifestations of the severe course of COVID-19. Circulating endothelial progenitor cells (EPCs) are the endogenous regenerative reserve that maintains the integrity of the vascular endothelium and its restoration in case of damage by pathogenic factors. A decrease in the circulating EPCs is regarded as a predictor of morbidity and mortality in conditions associated with development of endothelial dysfunction, including COVID-19. The exact phenotype of progenitor cells capable of differentiating into endothelial cells has not been determined. In most laboratories antigens CD133+, CD34+, VEGFR-2+ (CD 309) or combination of these are used to identify EPCs. The process of EPCs mobilization and migration is controlled by molecular signals from immune cells located in the damage area. Stromal cell factor 1 (SDF-1), produced by the bone marrow and many other tissues, is an important chemoattractant for EPCs

which express its receptors. The results of studies carried out in 2020 indicate that SARS-Cov-2 infects both hematopoietic stem cells, transforming into EPCs, and directly circulating EPCs, causing inflammatory and procoagulant reactions that complicate the COVID-19 course. There is no consensus on the mechanism of EPCs infection with coronavirus – directly through the expression of angiotensin-converting enzyme (ACE2) receptor or through an ACE2-independent mechanism. Today there is no effective therapy for COVID-19. The use of the EPCs regenerative potential, and the search for ways to enhance the EPCs mobilization from the depot, and increase their functional activity may become a promising approach to the prevention of severe complications and mortality from COVID-19.

Keywords: endothelial progenitor cells, endothelium dysfunction, COVID-19, SARS-Cov-2, angiotensin-converting enzyme, stromal cell factor 1

For citation: Kuzubova N.A., Titova O.N., Lebedeva E.S., Volchkova E.V. Endothelial progenitor cells in pathogenesis of new coronavirus infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):199–204. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-199-204.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, проведенные в 2020 г. в ведущих научных лабораториях и клиниках разных стран, показывают, что эндотелиальная дисфункция может играть ключевую роль в патофизиологии коронавирусных инфекций, обуславливая многие клинические проявления тяжелого течения COVID-19 [1, 2]. Воздействие различных патогенных, в том числе инфекционных, агентов и факторов риска вызывает комплекс изменений в структуре и функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов и зачастую возникает раньше, чем проявляются морфологические и клинические признаки заболевания. Повреждение и дисфункция эндотелиальных клеток легочных сосудов при заражении коронавирусной инфекцией считаются начальным событием, запускающим порочный патогенный цикл [3]. Важнейшим свойством для восстановления и сохранения структурно-функциональной целостности эндотелия является его репаративная активность, непосредственно связанная с циркулирующими эндотелиальными прогениторными клетками (ЭПК) [4]. Клетки-предшественники обладают способностью пролиферировать и дифференцироваться в эндотелиальные клетки, могут замещать дисфункциональные эндотелиоциты, а также служить источниками паракринных сигналов для стимуляции местного ангиогенеза, секретируя сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), интерлейкин-8, гепатоцитарный фактор роста, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [5]. Количество ЭПК в периферической крови и их функциональное состояние отражают эндогенный резерв эндотелия и могут служить биомаркерами сосудистой функции и прогностическими индексами сосудистых нарушений [6, 7].

ФЕНОТИПЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК

Популяция эндотелиальных клеток-предшественников гетерогенна и включает несколько субпопуляций гематоэтических стволовых клеток и негематоэтических клеток, различающихся по морфологическим, иммунофенотипическим и функциональным свойствам. Субпопуляцию костномозговых ЭПК составляют «ранние» и «поздние» клетки-предшественники. Общепринято,

что идентифицирующей характеристикой ЭПК является экспрессия специфических поверхностных маркеров. «Ранние» ЭПК экспрессируют на плазматической мембране маркеры лейкоцитов (CD45, CD11 и CD14), эндотелиальные маркеры (CD31, VEGF-A), гемопоэтический маркер CD133 и появляются в ответ на действие различных растворимых медиаторов [8]. «Поздние» ЭПК экспрессируют маркеры CD31, CD144, CD146, CD105, VEGF-R2 и участвуют в ангиогенезе [9]. Однако точный фенотип клеток-предшественников, способных дифференцироваться именно в эндотелиальные клетки, до сих пор не определен [10]. Ни один из наборов маркеров не является полностью специфичным для определения ЭПК. На практике для определения ЭПК чаще всего используют комбинацию маркеров CD34+, CD133+, VEGFR-2+ (рецептор второго типа к фактору роста сосудистого эндотелия) и KDR (рецептор домена киназной вставки). По мнению ряда авторов, на сегодняшний день для идентификации ЭПК целесообразно использовать антигены CD133+, CD34+, VEGFR-2+ (CD 309) или их комбинации [7, 11]. Концентрация ЭПК в периферической крови обычно определяется с помощью метода проточной цитометрии.

КИНЕТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА ПОДАВЛЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК

Процесс привлечения и миграции ЭПК в организме управляется молекулярными сигналами от иммунных клеток, находящихся непосредственно в зоне повреждения. Под воздействием ряда цитокинов и факторов роста происходят мобилизация и высвобождение клеток-предшественников эндотелия из депо, их направленная миграция и встраивание в участки сосудистого повреждения (так называемый «хоуминг»). Предполагается, что хоуминг представляет собой последовательность скоординированных этапов привлечения ЭПК в поврежденную сосудистую стенку, включающих хемотаксис, адгезию и трансэндотелиальную миграцию, после чего происходит дифференцировка ЭПК в зрелые эндотелиальные клетки. Продуцируемый активированными макрофагами M2 типа гранулоцитарный колониестимулирующий фактор облегчает выход ЭПК в кровеносное русло [12]. Высвобождаемые под действием цитокинов протеазы, такие как эластаза, катепсин G и матриксная металлопротеиназа-9, отсоединяют ЭПК от адгезивного

взаимодействия с клетками стромы [13]. Оксид азота, эстрогены, липопротеины высокой плотности, сосудистый эндотелиальный фактор роста и эритропоэтин также способствуют повышению плазменного титра ЭПК и привлечению ЭПК в зону повреждения посредством фосфатидилинозитол-3-фосфат (PIP3)/Akt сигнального пути [14]. Связывание ЭПК с поврежденным эндотелием осуществляется с помощью молекул клеточной адгезии, таких как P/E-селектин и ICAM-1.

Важным направляющим молекулярным сигналом для ЭПК является стромальный клеточный фактор 1 (SDF-1) – хемокин, который вырабатывается костным мозгом и многими другими тканями [15]. Механизм SDF-1-опосредованной мобилизации стволовых клеток костного мозга до конца не изучен (рис. 1). Активация SDF-1 связана с провоспалительными стимулами, такими как липополисахарид, TNF- α и IL-1. SDF-1 является хемоаттрактантом для клеток, которые имеют на мембране его рецепторы (CXCR4), в частности ЭПК костного мозга экспрессируют эти рецепторы на своей поверхности [15]. В условиях воспаления и гипоксии в месте повреждения гипоксический эндотелий и активированные тромбоциты секретируют SDF-1, экспрессия которого стимулируется и регулируется гипоксия-индуцибельным фактором-1 α (HIF-1 α) [15, 16]. SDF-1 связывается с CXCR4-рецептором гемопоэтических стволовых клеток, что способствует CXCR4-опосредованной мобилизации ЭПК из костного мозга в кровь и их миграции к очагу поражения [15, 16]. SDF-1-зависимая мобилизация ЭПК способствует стабилизации HIF-1 α в мобилизованных ЭПК. Гипоксическое состояние пораженных тканей стимулирует дифференцировку моноцитарных ЭПК через активацию HIF-1 α . Активация тромбоцитов при выраженном повреждении сосудов ведет к формированию микротромбов и экспрессии SDF-1, что также стимулирует миграцию ЭПК в направлении поврежденного эндотелия. ЭПК способны приклеиваться не только к эндотелию, но и к тромбоцитам через взаимодействие с P-селектином и GPIIb интегрином.

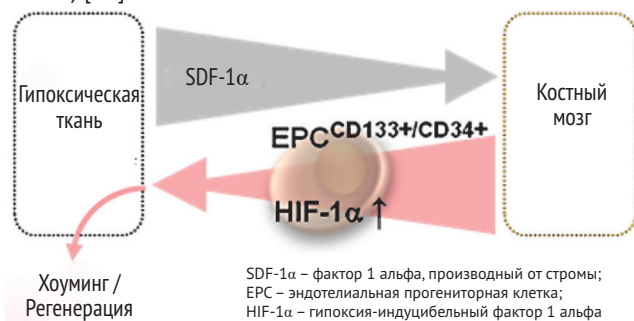
Количество и функциональные способности циркулирующих ЭПК обратно коррелируют с различными факторами риска, многие из которых являются важными предикторами заболеваемости и тяжелого течения коронавирусной

инфекции (диабет, пожилой возраст, ожирение, оксидативный стресс и др.) [17–20]. Так, чем выше уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, тем меньше количество циркулирующих в крови ЭПК (CD34+), которые характеризуются нарушенной пролиферацией и адгезией, слабым ангиогенным потенциалом. Негативное влияние повышенной концентрации глюкозы на ЭПК связано с подавлением активности эндотелиальной NO-синтазы и синтеза оксида азота в ЭПК. Причиной снижения биодоступности NO и, как следствие, подавления мобилизации ЭПК из костного мозга может быть увеличенная продукция активных форм кислорода (АФК), связанная, например, с курением и воспалением [19]. Цитокиновый шторм может сопровождаться возрастанием АФК и вследствие этого увеличением потребления NO [20]. Независимым фактором снижения количества и функциональной активности ЭПК является возраст. Усиление повреждения и апоптоза ЭПК наблюдалось при культивировании клеток в условиях кислородной и глюкозной депривации, что было связано с подавлением активности Vps34-Beclin1-Atg14-сигнального пути аутофагии, необходимого для поддержания жизнедеятельности клеток [21]. Пептид Tat-Beclin1, индуцирующий аутофагию, в значительной степени ослаблял повреждение ЭПК за счет восстановления процесса аутофагии [21]. Количество ЭПК в периферической крови обратно коррелирует с уровнем циркулирующего пентраксина 3 – многофункционального белка распознавания образов, способного ингибировать ангиогенез посредством подавления фактора роста фибробластов 2 (FGF2) [3]. Пентраксин 3 способен ингибировать дифференцировку стволовых клеток костного мозга в ЭПК в культурах *in vitro* с FGF2. Циркулирующие ЭПК могут подвергаться атаке посредством аутоиммунных механизмов.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ И COVID-19

Рабочая группа по атеросклерозу и биологии сосудов совместно с Советом по фундаментальным сердечно-сосудистым наукам Европейского общества кардиологов на основании анализа исследований, выполненных в 2020 г., пришли к выводу о важной патофизиологической роли эндотелия, во многом определяющей клиническую картину COVID-19, и необходимости тестирования функции эндотелия для раннего выявления долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений [2]. У пациентов, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19 или гриппом, гистологическая картина легких представляла собой диффузное альвеолярное поражение с периваскулярной Т-клеточной инфильтрацией [22]. Отличительными признаками сосудистых изменений в легких были тяжелые эндотелиальные повреждения, связанные с присутствием внутриклеточного вируса и поврежденными клеточными мембранами [22, 23]. Хорошо известно, что вирус SARS-Cov-2 проникает в клетки человека после связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), используя для прикрепления спайковый S-белок. Для облегчения взаимодействия с рецептором АПФ2 и последующего

- **Рисунок 1.** Предполагаемый механизм SDF-1 α -опосредованной мобилизации ЭПК (CD133+/CD34+) [15]
- **Figure 1.** Putative mechanism underlying SDF-1 α -mediated mobilization of endothelial progenitor cells (EPCs) (CD133+/CD34+) [15]

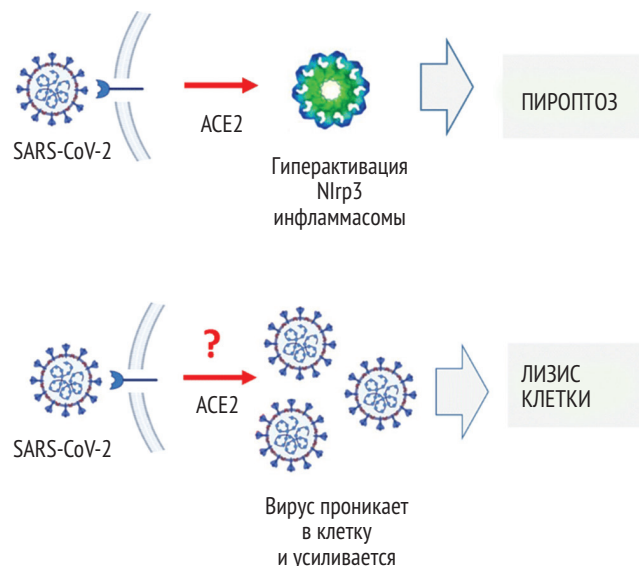


слияния вирусной и клеточной мембран S-белок должен быть примирован трансмембранной протеиназой 2 (TMPRSS2) [24]. АПФ2 играет важную роль как член ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) в регулировании превращения ангиотензина II в ангиотензин (1–7). Экспрессия этого рецептора описана в нескольких типах клеток, включая до 65% гемопоэтических стволовых клеток и эндотелиальные клетки-предшественники, то есть правомерно предположить, что вирус SARS-CoV-2 может инфицировать и повреждать компартмент стволовых прогениторных клеток [25]. Спайковый белок S вируса SARS-CoV-2, который связывается с АПФ2, вызывает дефекты колониеобразующей способности прогениторных клеток человека и подавляет рост субпопуляций гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток *ex vivo* [25].

Впервые показано [26], что АПФ2 и трансмембранная протеиназа TMPRSS2, способствующая проникновению вируса, экспрессируются на очень маленьких эмбрионоподобных стволовых клетках CD133+CD34+Lin-CD45-, депонированных во взрослых тканях человека, которые могут трансформироваться в функциональные гемопоэтические стволовые клетки и ЭПК. Авторы впервые показали, что в этих клетках человека взаимодействие рецептора АПФ2 с белком-шипом SARS-CoV-2 активирует многобелковый комплекс инфламасомы Nlrp³, что может привести к гибели клеток вследствие пироптоза (рис. 2). Гиперактивация инфламасомы Nlrp³ запускает воспалительный иммунный ответ через внутриклеточную каспазу 1, что приводит к высвобождению мощных провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, нарушает митохондриальную функцию и опосредует высвобождение нескольких биологически активных элементов молеку-

● **Рисунок 2.** Возможные механизмы гибели клеток, экспрессирующих рецептор АПФ2 (ACE2), в результате проникновения коронавируса SARS-CoV-2 [26]

● **Figure 2.** Feasible mechanisms underlying ACE2-expressing cell death caused by SARS-CoV-2 penetration into cells [26]



лярного паттерна повреждения (DAMP) путем создания поровых каналов гасдермина D (GSDMD) в клеточных мембранах. Это инициирует последовательность реакций, ведущих к усилению неконтролируемого иммунного ответа, включающего секрецию другими клетками провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , и активацию каскадов комплемента и коагуляции с развитием тромбоза. При отсутствии контроля этот процесс может закончиться цитокиновым штормом и фатальным повреждением органов. Существует вероятность того, что вирус SARS-CoV-2 может повредить стволовые клетки путем прямого проникновения и последующего лизиса (рис. 2).

Увеличенное по сравнению со здоровыми людьми содержание жизнеспособных ЭПК в периферической крови отмечалось уже у пациентов с легкими симптомами COVID-19 и не возрастало по мере утяжеления симптомов [27]. После выздоровления содержание ЭПК снижалось, но оставалось в диапазоне, значительно превышающем нормальный уровень. У пациентов с COVID-19 было значительно меньше апоптотических циркулирующих эндотелиальных клеток CD146+ по сравнению со здоровыми людьми. Положительная корреляция обнаруживалась между копиями РНК SARS-CoV-2 в клеточной фракции и концентрацией апоптотических ЭПК у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Авторы полагают, что CD146+ и ЭПК могут быть биомаркерами эндотелиального повреждения при COVID-19, особенно на ранней стадии болезни. Корреляция, обнаруженная между копиями РНК SARS-CoV-2 и апоптотическими ЭПК, позволяет предположить, что эндотелиальные клетки-предшественники, также как зрелые эндотелиоциты, могут быть мишенью для этого вируса. Вызванное SARS-CoV-2 повреждение эндотелия может вызвать мобилизацию ЭПК из костного мозга (или иного депо, например, белой жировой ткани) для восстановления внутренней выстилки сосудов. Установлено, что эритропоэтин способствует образованию эндотелиальных клеток-предшественников, подавляет воспалительные процессы за счет ингибирования сигнальных путей ядерного фактора κ B и JAK-STAT3 и может рассматриваться в качестве терапевтического средства на ранней стадии COVID-19 [28]. В исследовании Y. Qiu et al. [29] увеличение поступления ЭПК (CD133+VEGFR1+) в легочную ткань достигалось путем внутривенной инъекции или ингаляции VEGF.

Большинство исследователей придерживаются мнения, что острый респираторный дистресс-синдром у пациентов с COVID-19 связан с дисрегуляцией эндотелиальных клеток. Но остается неясным, влияет ли SARS-CoV-2 на функции эндотелия непосредственно или косвенно. J. Nascimento Conde et al. [30] продемонстрировали, что первичные эндотелиальные клетки человека не имеют рецепторов АПФ2 на уровне белка и РНК и что SARS-CoV-2 неспособен напрямую инфицировать эндотелиальные клетки, происходящие из тканей легких, сердца, почек, пупочной вены или мозга. Напротив, легочные эндотелиальные клетки, трансдуцированные рекомбинантными рецепторами АПФ2, инфицируются SARS-CoV-2, что приводит к высоким титрам вируса (до 1×10^7 /мл), многоядерным синцитиям и лизису эндотелиоцитов. Инфицирование SARS-CoV-2

эндотелиальных клеток, экспрессирующих АПФ2, вызывает прокоагуляционные и воспалительные реакции, наблюдаемые при COVID-19. По мнению авторов [30], неспособность SARS-CoV-2 напрямую (без экспрессии АПФ2) инфицировать и лизировать эндотелиальные клетки объясняет отсутствие сосудистого кровотечения у пациентов с COVID-19 и указывает на то, что эндотелий не является основной мишенью для SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV-2 косвенно через диффузное альвеолярное повреждение и воспалительные реакции активирует программы эндотелиальных клеток, регулирующие тромбоз и эндотелиит. Было показано, что антигены SARS-CoV-2 совместно не локализовались с маркерами эндотелиальных клеток, в отличие от альвеолярных эпителиальных клеток и гладкомышечных клеток [31]. Первичные эндотелиальные клетки из легочной ткани человека для заражения SARS-CoV-2 требуют экспрессии рекомбинантных рецепторов АПФ2. SARS-CoV-2 литически инфицирует эндотелиальные клетки, экспрессирующие АПФ2, и вызывает прокоагуляционные и воспалительные реакции, наблюдаемые у пациентов с COVID-19. На основании своих наблюдений J. Nascimento Conde et al. [30] предлагают новый механизм патогенеза COVID-19, связанный с непрямой активацией эндотелиальных клеток или инфицирования небольшого подмножества эндотелиальных клеток посредством АПФ2-независимого механизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальные прогениторные клетки представляют собой эндогенный регенеративный резерв, обеспечиваю-

щий поддержание целостности сосудистого эндотелия и его восстановление при повреждении в результате воздействия патогенных факторов. Снижение количества циркулирующих в кровотоке ЭПК считается предиктором заболеваемости и смертности при патологических состояниях, сопряженных с развитием эндотелиальной дисфункции, к числу которых, безусловно, относится новая коронавирусная болезнь. Опубликованные результаты пока немногочисленных исследований, выполненных в 2020 г., наглядно свидетельствуют о том, что вирус SARS-CoV-2 поражает гематопозитические стволовые клетки, трансформирующиеся в ЭПК, и сами циркулирующие ЭПК, вызывая воспалительные и прокоагуляционные реакции, осложняющие течение COVID-19. Относительно механизма инфицирования коронавирусом ЭПК – напрямую через экспрессию рецепторов АПФ2 или посредством АПФ2-независимого механизма – существуют различные точки зрения. На сегодняшний день нет эффективной противовирусной терапии COVID-19, а терапевтические стратегии основаны на опыте лечения ранее известных коронавирусов. Использование присущего ЭПК регенеративного потенциала, поиск способов увеличения количества циркулирующих ЭПК и повышения их функциональной активности могут стать перспективным подходом к предупреждению тяжелых осложнений COVID-19.



Поступила / Received 07.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2021

Принята в печать / Accepted 26.02.2021

Список литературы / References

- Gavrilaki E., Anyfanti P., Gavrilaki M., Lazaridis A., Douma S., Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(9):63. doi: 10.1007/s11906-020-01078-6.
- Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z. et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Position Paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177–2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.
- Ota Y., Kuwana M. Endothelial cells and endothelial progenitor cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(Suppl 3):S139–S146. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19158.
- Zhang Y.Y., Dong E.D. New Insight into Vascular Homeostasis and Injury Reconstruction. *Sci China Life Sci.* 2014;57(8):739–741. doi: 10.1007/s11427-014-4719-x.
- Guerra G., Perrotta F., Testa G. Circulating Endothelial Progenitor Cells Biology and Regenerative Medicine in Pulmonary Vascular Diseases. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(9):700–707. doi: 10.2174/1389201019666181017161752.
- Wu H., Chen H., Hu P.C. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitors as Surrogate Biomarkers in Vascular Dysfunction. *Clin Lab.* 2007;53(5-6):285–295. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17605403/>.
- Karaahmet F., Kocaman S.A. Endothelial Progenitor Cells and Mesenchymal Stem Cells to Overcome Vascular Deterioration and Cytokine Storm in Critical Patients with COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144:109973. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109973.
- Alagappan V.K. T., de Boer W.I., Misra V.K., Mooi W.J., Sharma H.S. Angiogenesis and Vascular Remodeling in Chronic Airway Diseases. *Cell Biochem Biophys.* 2013;67(2):219–234. doi: 10.1007/s12013-013-9713-6.
- Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and Its Therapeutic Opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:127170. doi: 10.1155/2013/127170.
- Guerin C.L., Guyonnet L., Goudot G., Revets D., Konstantinou M., Chipont A. et al. Multidimensional Proteomic Approach of Endothelial Progenitors Demonstrate Expression of KDR Restricted to CD19 Cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;1–13. doi: 10.1007/s12015-020-10062-1.
- Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Ключева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). *Артериальная гипертензия.* 2018;1(1):57–64. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64.
- Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Klocheva E.G. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells as A Marker Of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients Survived after Ischemic Stroke (Review). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2018;24(1):57–64. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64.
- Lolmede K., Campana L., Vezzoli M., Bosurgi L., Tonlorenzi R., Clementi E. et al. Inflammatory and Alternatively Activated Human Macrophages Attract Vessel-Associated Stem Cells, Relying on Separate HMGb1- and MMP-9-Dependent Pathways. *J Leukoc Biol.* 2009;85(5):779–787. doi: 10.1189/jlb.0908579.
- Zhu B., Zhang J., Chen J., Li C., Wang X. Molecular Biological Characteristics of the Recruitment of Hematopoietic Stem Cells from Bone Marrow Niche in Chronic Myeloid Leukemia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):12595–12607. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26722450/>.
- Zhang Q., Yin H., Liu P., Zhang H., She M. Essential Role of HDL on Endothelial Progenitor Cell Proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the Signal Pathway. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235(9):1082–1092. doi: 10.1258/ebm.2010.010060.
- Cotoia A., Cela O., Palumbo G., Altamura S., Marchese F., Mangialetto N. et al. High Mobilization of CD133+/CD34+ Cells Expressing HIF-1α and SDF-1α in Septic Abdominal Surgical Patients. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):158. doi: 10.1186/s12871-020-01068-w.
- Youn S.-W., Lee S.-W., Lee J., Jeong H.-K., Suh J.-W., Yoon C.-H. et al. COMP-Ang1 Stimulates HIF-1α-Mediated SDF-1 Overexpression and Recovers Ischemic Injury through BM-Derived Progenitor Cell Recruitment. *Blood.* 2011;117(16):4376–4386. doi: 10.1182/blood-2010-07-295964.

17. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N.C. COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
18. Hussain A., Mahawar K., Xia Z., Yang W., El-Hasani S. Obesity and Mortality of COVID-19. Meta-Analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):295–300. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.002.
19. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653–1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082.
20. Goud P.T., Bai D., Abu-Soud H.M. A Multiple-Hit Hypothesis Involving Reactive Oxygen Species and Myeloperoxidase Explains Clinical Deterioration and Fatality in COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2021;17(1):62–72. doi: 10.7150/ijbs.51811.
21. Jiang R.-C., Zhang X.-L., Zhang Q.-A., Zheng X.-Y., Shi H.-J., Qin Y. et al. Impaired Vps34 Complex Activity-Mediated Autophagy Inhibition Contributes to Endothelial Progenitor Cells Damage in the Ischemic Conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;524(3):629–635. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.01.133.
22. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *New Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
23. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: The Vasculature Unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
24. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.E8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
25. Ropa J., Cooper S., Capitano M.L., Van't Hof W., Broxmeyer H.E. Human Hematopoietic Stem, Progenitor, and Immune Cells Respond Ex Vivo to SARS-CoV-2 Spike Protein. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;17:1–13. doi: 10.1007/s12015-020-10056-z.
26. Ratajczak M.Z., Bujko K., Ciechanowicz A., Sietatycka K., Cymer M., Marlicz W., Kucia M. SARS-CoV-2 Entry Receptor ACE2 Is Expressed on Very Small CD45(-) Precursors of Hematopoietic and Endothelial Cells in Response to Virus Spike Protein Activates the Nlrp3 Inflammasome. *Cell Rev Rep.* 2020;17:1–12. doi: 10.1007/s12015-020-10010-z.
27. Mancuso P., Gidaro A., Gregato G., Raveane A., Cremonesi P., Quarna J. et al. Circulating Endothelial Progenitors Are Increased in COVID-19 Patients and Correlate with SARS-CoV-2 RNA in Severe Cases. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(10):2744–2750. doi: 10.1111/jth.15044.
28. Sahebnaasagh A., Mojtahedzadeh M., Najmeddin F., Najafi A., Safdari M., Ghaleno H.R. et al. A Perspective on Erythropoietin as a Potential Adjuvant Therapy for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with COVID-19. *Arch Med Res.* 2020;51(7):631–635. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.002.
29. Qiu Y., Chen C., Zhang J., Chen M., Gong H., Gong L. et al. VEGF Attenuates Lung Injury by Inducing Homing of CD133+ Progenitors Via VEGFR1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511(3):650–657. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.071.
30. Nascimento Conde J., Schutt W.R., Gorbunova E.E., Mackow E.R. Recombinant ACE2 Expression Is Required for SARS-CoV-2 to Infect Primary Human Endothelial Cells and Induce Inflammatory and Procoagulative Responses. *mBio.* 2020;11(6):e03185–20. doi: 10.1128/mBio.03185-20.
31. Martinez R.B., Ritter J.M., Matkovic E., Gary J., Bollweg B.C., Bullock H. et al. Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2005–2015. doi: 10.3201/eid2609.202095.

Информация об авторах:

Кузубова Наталья Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kuzubova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titova-on@mail.ru

Лебедева Елена Сергеевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; osmelena@mail.ru

Волчкова Елизавета Владимировна, аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; elizavetavolch@mail.ru

Информация об авторах:

Natalia A. Kuzubova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titova-on@mail.ru

Elena S. Lebedeva, Cand. Sci. (Bio.), Leading Research Associate of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; osmelena@mail.ru

Elizaveta V. Volchkova, Postgraduate Student, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; elizavetavolch@mail.ru

Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: обзор результатов исследований

В.В. Цветков, ORCID: 0000-0001-5195-9316, suppcolor@gmail.com

Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

Резюме

В Российской Федерации среди всех инфекционных заболеваний наибольшую экономическую значимость представляют острые респираторные инфекции. На сегодняшний день для большинства ОРВИ не существует препаратов с прямым противовирусным действием, эффективность которых была бы доказана в многочисленных клинических исследованиях и подтверждена результатами метаанализов. Использование различных комбинаций жаропонижающих, противовоспалительных и антиоксидантных препаратов является наиболее распространенным методом симптоматической и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Целью обзора стали анализ и систематизация результатов доклинических и клинических исследований, направленных на изучение безопасности и эффективности использования комбинации фиксированных доз парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ. Поиск научных публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, ClinicalKey ELSEVIER и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет. Результаты многочисленных сравнительных и плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение комбинации фиксированных доз парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным в отношении купирования таких симптомов, как лихорадка, ринит, кашель, боль в мышцах и суставах, боль в горле и головная боль. При своевременном использовании комбинированные лекарственные средства облегчают состояние пациента и способствуют сокращению продолжительности болезни. Между тем патогенетические эффекты комбинированных средств, направленные на ограничение очага воспаления и минимизацию риска развития осложнений, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, парацетамол, фенирамина малеат, фенилэфрина гидрохлорид, аскорбиновая кислота, витамин С

Для цитирования: Цветков В.В. Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: обзор результатов исследований. *Медицинский совет*. 2021;(4):205–211. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-205-211.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined drugs in the treatment of acute respiratory viral infections: a review of research results

Valeriy V. Tsvetkov, ORCID: 0000-0001- 5195-9316, suppcolor@gmail.com

Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

Acute respiratory infections are of the greatest economic significance among all infectious diseases in the Russian Federation. There are no drugs with a direct antiviral effect for most acute respiratory viral infections, which efficacy would have been proven in the numerous clinical trials and confirmed by the results of meta-analyses today. The use of various combinations of antipyretic, anti-inflammatory and antioxidant drugs is the most common method of symptomatic and pathogenetic therapy of acute respiratory viral infections (ARVI). The purpose of this review is to analyse and systematize the results of preclinical and clinical trials aimed at studying the safety and efficacy of fixed-doses combinations of paracetamol, pheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride and ascorbic acid in the ARVI therapy. The search of scientific publications was carried out in the PubMed, ClinicalKey ELSEVIER and Google Scholar databases. The search depth was 10 years. The results of numerous comparative and placebo-controlled trials showed that the use of fixed-dose combinations of paracetamol, pheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride and ascorbic acid in the ARVI therapy was pathogenetically justified, safe, and effective in relieving symptoms such as fever, rhinitis, cough, muscle and joint pain, sore throat, and headache.

The combination drugs can ease the patient's condition and help shorten the duration of the illness provided that they are administered in due time. Meanwhile, the pathogenetic effects of combination drugs aimed at localizing the focus of inflammation and minimizing the risk of complications warrant further research.

Keywords: acute respiratory viral infection, paracetamol, pheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride, ascorbic acid, vitamin C

For citation: Tsvetkov V.V. Combined drugs in the treatment of acute respiratory viral infections: a review of research results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):205–211. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-205-211.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 29 млн случаев заболевания острыми респираторными инфекциями (ОРИ), показатель заболеваемости составил 20 355 на 100 тыс. населения [1]. Как и в предыдущие годы, в 2019 г. среди всех инфекционных патологий ОРИ представляли наибольшую экономическую значимость с ежегодным суммарным экономическим ущербом более 518 млрд руб.¹

Существует мнение, что сочетание этиотропной и патогенетической терапии на начальном этапе заболевания в большинстве случаев позволяет ограничить развитие тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), сократить длительность болезни и существенно облегчить состояние пациента. Между тем на сегодняшний день для большинства ОРВИ не существует препаратов с прямым противовирусным действием, эффективность которых была бы доказана в многочисленных клинических исследованиях и подтверждена результатами метаанализов. В связи с этим в качестве средств симптоматической и патогенетической терапии особый интерес представляют комбинированные средства, обладающие противовоспалительным, жаропонижающим и антиоксидантным действием. В состав таких комбинированных средств входят безрецептурные препараты: ацетилсалициловая кислота или парацетамол, селективный α_1 -адреномиметик фенилэфрин, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов первого поколения (фенирамин, хлорфенирамин, прометазин), а также препараты с антиоксидантной активностью (рутозид, дигидрокверцетин, витамин Е, витамин С и янтарная кислота).

Патогенетическая терапия основана на коррекции патологических реакций и направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни. Возбудители ОРВИ проникают в организм человека через дыхательные пути и поражают преимущественно клетки слизистой оболочки различных отделов дыхательного тракта, что определяет появление характерных клинических симптомов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ОРВИ

Клиническая картина и особенности патогенеза ОРВИ в значительной степени обусловлены этиологией заболе-

вания. Однако длительность, тяжесть и характер клинических проявлений ОРВИ могут варьироваться в зависимости от возраста больного, состояния его иммунной системы и наличия сопутствующих заболеваний. Большинство клинических симптомов ОРВИ являются проявлениями трех основных синдромов: катарального, интоксикационного и геморрагического [1].

В развитии катаральных проявлений на ранних этапах патологического процесса ведущее значение играют экзогенные факторы – прямое вирусное поражение эпителиальных клеток дыхательных путей с последующим развитием локальной воспалительной реакции. При неспособности иммунной системы больного к локализации очага инфекции в процесс вовлекаются все новые и новые близлежащие клетки, а их деструкция уже может быть не связана непосредственно с фактом заражения вирусом. Активные формы кислорода, продуцируемые в большом количестве в очаге воспаления, не только обладают прямым деструктивным действием, но и могут выступать в качестве медиаторов воспаления. Вовлечение в воспалительный процесс слизистой трахеи или бронхов сопровождается поражением мерцательного эпителия, нарушением образования слизи и изменением ее качественного состава. Снижение мукоцилиарного клиренса, в свою очередь, создает благоприятные условия для распространения этиологического агента в нижние отделы респираторного тракта. В связи с этим ограничение местной воспалительной реакции за счет своевременного применения противовоспалительных и антиоксидантных препаратов является одной из главных задач патогенетической терапии на ранних стадиях ОРВИ.

В развитии интоксикационного синдрома ключевую роль играют эндогенные реакции, реализуемые как ответ иммунной системы на проникновение чужеродного агента. При гриппе симптомы интоксикации часто опережают развитие катаральных явлений и сопровождаются повышением температуры, ломотой в мышцах/суставах и головной болью. Повышение температуры тела является защитно-приспособительной реакцией организма и способствует активации специфических и неспецифических иммунных реакций. Повышение температуры тела в пределах 37–38 °С, как правило, не требует лечения, так как в данном интервале температур большинство ферментов нашего организма обладают наибольшей каталитической эффективностью. Однако наиболее опасные для человека дикие вирусы изначально приспособлены для существования в организме животных, нормальная температура тела которых выше температуры тела человека на 1–1,5 °С. В связи этим проведение жаропонижающей

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf.

терапии при повышении температуры тела более 38–38,5 °С является патогенетически обоснованным и необходимым для нормализации ферментативной активности белков и, как следствие, всех физиологических процессов, протекающих в организме.

В развитии геморрагического синдрома роли эндогенных и экзогенных факторов являются одинаково значимыми. Так, например, поражение эндотелия сосудов может быть вызвано как прямым токсическим действием белков вируса гриппа, так и действием эндогенных факторов – медиаторов воспаления, повышающих проницаемость сосудистой стенки.

Целью настоящего обзора стали анализ и систематизация результатов доклинических и клинических исследований, направленных на изучение безопасности и эффективности использования комбинации фиксированных доз парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Для составления настоящего обзора был проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных изучению безопасности и эффективности использования парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ. Поиск научных публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, ClinicalKey ELSEVIER и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет. Для отбора публикаций, соответствующих заявленной теме, использовались следующие ключевые слова в различных комбинациях: парацетамол, фенирамин, фенирамина малеат, фенилэфрина гидрохлорид, аскорбиновая кислота, витамин С, респираторная инфекция, грипп, риновирус, вирус парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус. При анализе литературных источников предпочтение отдавалось публикациям, в которых приводились результаты метаанализа нескольких исследований.

Парацетамол

Парацетамол является одним из наиболее часто назначаемых препаратов для купирования лихорадки у больных ОРВИ [2]. Парацетамол (ацетаминофен) появился на фармакологическом рынке США в середине XX в. в составе комбинированного обезболивающего средства, а затем стал использоваться в широкой клинической практике как отдельный самостоятельный препарат [3]. Многолетний опыт использования убедительно показал, что парацетамол значительно безопаснее других ненаркотических анальгетиков-антипиретиков: его применение вызывает меньше побочных эффектов со стороны центральной нервной и кровеносной систем, а также желудочно-кишечного тракта. Парацетамол эффективен для купирования боли в горле, головной боли, боли

в ушах и миалгии. Кроме того, парацетамол, по сравнению с другими анальгетиками-антипиретиками, снижает температуру тела более плавно и на более длительное время [4]. Эффективность применения парацетамола для купирования симптомов ОРВИ неоднократно была продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В одном из таких исследований изучались безопасность и эффективность однократных доз ацетилсалициловой кислоты 500 и 1 000 мг и парацетамола 500 и 1 000 мг для купирования лихорадки и других симптомов ОРВИ в сравнении с плацебо. Оба препарата продемонстрировали равную дозозависимую эффективность, а профили безопасности и переносимость лечения были сопоставимы [5]. Еще в одном исследовании было установлено, что парацетамол способствует облегчению заложенности носа и ринореи, но не улучшает некоторые другие симптомы ОРВИ, включая боль в горле, общую слабость, чихание и кашель [6]. Однако в другом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что регулярный прием парацетамола не влияет на выделение вируса, температуру или клинические симптомы у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом. Авторы исследования пришли к выводу, что доказательная база для использования парацетамола при гриппозной инфекции остается недостаточной [7]. Между тем авторами многочисленных исследований не подвергается сомнению безопасность применения парацетамола для лечения гриппа и ОРВИ другой этиологии. Так, в одном из крупных обзоров, посвященных данной тематике, исследователи пришли к выводу, что парацетамол, аспирин и ибупрофен безопасны в безрецептурных дозах и что нет доказательств каких-либо различий между лекарствами в отношении их эффективности и безопасности для лечения ОРВИ у взрослых. Также нет доказательств того, что эти лекарства продлевают течение заболевания за счет какого-либо воздействия на иммунную систему или снижения температуры тела [8]. Кроме того, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что использование парацетамола снижает риск развития тяжелых форм нарушения поведения у пациентов с гриппом в возрасте 5–9 лет, принимающих лантанамивир, и тяжелых форм нарушения поведения у пациентов с гриппом в возрасте 10–19 лет, принимающих занамивир [9].

Отдельного внимания заслуживают результаты исследований, направленных на изучение влияния парацетамола на характер течения гриппозной инфекции, скорость элиминации вируса и развитие врожденных и адаптивных иммунных реакций. На животной модели были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что парацетамол снижает уровень продукции простагландина E2 в ткани легких инфицированных мышей и при этом не оказывает существенного действия на скорость элиминации возбудителя или на скорость и полноту формирования иммунного ответа [10]. Внутривенное введение парацетамола снижает инфильтрацию воспалительных клеток в дыхательных путях, уменьшает иммуноопосредованное повреждение легких при острой инфек-

ции и улучшает функцию легких у мышей, не оказывая отрицательного воздействия на индукцию вирус-специфических адаптивных ответов. Кроме того, мыши, получавшие парацетамол, демонстрировали способность противостоять второй инфекции гетерологичным вирусом, сравнимую с таковой у необработанных мышей. Авторы данного исследования предполагают, что включение парацетамола в терапию больных гриппом и ОРВИ другой этиологии может защитить ткани от повреждений и поможет сохранить функцию легких. В еще одном, более позднем исследовании было показано, что нарушение врожденной реакции на грипп A(H1N1) pdm09 у мышей с ожирением связано с повышенным уровнем простагландина E2, который может быть восстановлен использованием парацетамола [11].

Фенирамина малеат

В качестве противоаллергического компонента, устраняющего отечность, в состав современных комбинированных средств для купирования симптомов простуды и гриппа часто входят блокаторы H1-гистаминовых рецепторов I поколения: фенирамин, хлорфенирамин или прометазин. Препараты данной фармакологической группы потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов α 1-адренорецепторов и способствуют уменьшению количества выделений из полости носа, которые сопровождаются ринитом. В контролируемых клинических испытаниях, соответствующих удовлетворительным научным стандартам, уменьшение симптомов как экспериментальных риновирусных инфекций, так и естественных ОРВИ наблюдалось при использовании местных холинолитиков, пероральных антигистаминных препаратов и местных хромонов [12]. Фенирамина малеат является наиболее распространенным блокатором H1-гистаминовых рецепторов I поколения, входящим в состав комбинированных средств. Эффективность и безопасность бромфенирамина малеата для купирования симптомов риновирусной инфекции были изучены еще в 1997 г. в крупном рандомизированном контролируемом исследовании. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении лечения чихания, ринореи и кашля. В единичных случаях лечение бромфенирамина малеатом было связано с развитием таких побочных эффектов, как сонливость ($n = 3$) и спутанность сознания ($n = 1$) [13]. В 2016 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, направленного на изучение сравнительной эффективности внутривенного применения фенирамина малеата и лидокаина в отношении купирования фентанил-индуцированного кашля. Авторы исследования пришли к выводу, что фенирамин так же эффективен, как и лидокаин в предотвращении фентанил-индуцированного кашля [14].

Антиоксидантная активность фенирамина малеата была продемонстрирована в ряде исследований на животных моделях с экспериментально вызванным ишемическим реперфузионным повреждением различных органов. Так, в одном из исследований было установлено, что фенирамина малеат оказывает защитное дей-

ствие против ишемического реперфузионного повреждения в головном мозге крыс [15]. Авторы другого исследования, целью которого было изучение защитного действия метилпреднизолона и фенирамина малеата на реперфузионное повреждение легких, развивающееся после ишемии левой нижней конечности крыс, также заключили, что фенирамина малеат обладает защитным эффектом при ишемическом реперфузионном повреждении легких крыс [16]. В более позднем исследовании на мышинной модели было продемонстрировано, что фенирамина малеат и небиволол обладают антиоксидантным действием против ишемического реперфузионного повреждения, а также способствуют восстановлению тканей [17].

Применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов I поколения для лечения симптомов ОРВИ может сопровождаться развитием побочных эффектов, таких как сонливость и спутанность сознания. Среди часто используемых лекарственных препаратов данной группы в составе комбинированных средств наиболее благоприятным спектром безопасности обладает хлорфенирамина малеат [18]. Его эффективность при лечении проявлений ОРВИ была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 106 добровольцах. Результаты показали, что использование этого антигистаминного препарата четыре раза в день в течение одной недели является эффективным в отношении купирования симптомов ОРВИ без развития серьезных побочных эффектов [19].

Фенилэфрин

Для устранения отечности слизистой верхних дыхательных путей в состав комбинированных средств кроме блокаторов H1-гистаминовых рецепторов часто входит селективный α 1-адреномиметик фенилэфрин. Препарат оказывает сосудосуживающее действие, за счет чего происходит уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки носа, освобождаются дыхательные пути, нормализуется давление в среднем ухе и в околоносовых пазухах. Стоит отметить, что биодоступность фенилэфрина существенно повышается при совместном использовании с парацетамолом [20]. Однако уменьшение дозировки фенилэфрина снижает риск возникновения побочных эффектов. В небольших дозах фенилэфрин не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта. Системное применение фенилэфрина не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита [21].

Аскорбиновая кислота

В качестве антиоксидантного средства комбинированные симптоматические препараты могут содержать флавоноиды (рутозид, дигидрокверцетин), витамины (производные токола, аскорбиновую кислоту) и янтарную кислоту. Аскорбиновая кислота является одним из наиболее известных и широко применяемых безрецептурных препаратов для профилактики и лечения ОРВИ. Между тем результаты последних метаанализов

свидетельствую об отсутствии профилактической эффективности приема препаратов витамина С в различных дозировках и с различной продолжительностью. Так, в метаанализе восьми рандомизированных клинических исследований было установлено, что потребление витамина С более 80 мг/день не предотвращает развитие ОРВИ у здоровых взрослых и детей. Целью другого метаанализа была оценка эффективности использования витамина С для профилактики и сокращения продолжительности симптомов ОРВИ у детей. Авторы пришли к выводу, что, несмотря на отсутствие профилактических эффектов, прием витамина С сокращает продолжительность ОРВИ на 14%, а добавление данного препарата в схему лечения ОРВИ у детей является оправданным [22]. В метаанализе L. Ran et al. [23] была доказана связь между приемом как небольшой долгосрочной суточной дозы витамина С (не более 1 г/день), так и большей дозы в период болезни (3–4 г/сут) и купированием боли в грудной клетке, лихорадки и озноба, а также уменьшением средней продолжительности заболевания. Кроме того, существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о потенциальной эффективности использования препаратов витамина С для контроля воспалительных реакций и уровня глюкозы у пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка и гипергликемией. Результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что добавление витамина С (1 г/день в течение 8 недель) значительно снижает уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6, глюкозы и триглицеридов у пациентов с ожирением, гипертонией и/или диабетом, имеющих уровень С-реактивного белка ≥ 6 мг/л [24].

Витамин С имеет благоприятный профиль безопасности в первую очередь благодаря его высокой растворимости в воде и быстрому выведению из организма избыточных уровней почками [25, 26]. Однако поскольку витамин С частично превращается в оксалат и выводится с мочой, длительное применение высоких доз витамина С может сопровождаться образованием камней из оксалата кальция, что также стоит учитывать при выборе терапевтических дозировок и длительности лечения. Так, в крупном исследовании P.M. Ferraro et al. [27], в котором участвовало 156 735 женщин и 40 536 мужчин, сообщивших об эпизодах мочекаменной болезни в течение 11,3–11,7 лет наблюдения, была установлена достоверная прямая корреляция между уровнем потребления витамина С и риском возникновения мочекаменной болезни у мужчин, но не у женщин.

Безопасность и эффективность использования различных комбинаций антигистаминных, противоотечных и анальгетических препаратов в терапии ОРВИ неоднократно изучались в сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях. В 2012 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа 27 исследований. Комбинация антигистаминных препаратов и деконгестантов изучалась в 14 исследованиях, антигистаминных и анальгетиков – в 2, анальгетиков и деконгестантов – в 6 и комбинация антигистаминных, обезболивающих и деконгестантов –

в 5. Наибольшая частота развития побочных эффектов от лечения наблюдалась в исследованиях с применением комбинации анальгетиков и деконгестантов, а также антигистаминных препаратов и деконгестантов. Применение двух других комбинаций – антигистаминных и анальгетиков, а также антигистаминных, анальгетиков и деконгестантов – не сопровождалось развитием значительно большего числа побочных эффектов, чем в группе плацебо. В отношении эффективности использования комбинированных средств для лечения ОРВИ авторы метаанализа пришли к выводу, что различные сочетания антигистаминных препаратов, анальгетиков и деконгестантов обладают умеренной эффективностью у взрослых и детей старшего возраста. Однако ожидаемую пользу от применения различных комбинаций необходимо сопоставлять с риском развития побочных эффектов [28]. В исследовании K. Krishnaprasad et al. были подтверждены безопасность и хорошая переносимость комбинации амантадина, хлорфенирамина малеата, парацетамола и фенилэфрина при назначении пациентам в течение первых 24–48 ч с момента появления симптомов ОРВИ [29]. Дополнительно эффективность комбинации парацетамола, хлорфенирамина малеата и фенилэфрина для купирования гриппоподобных симптомов была подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [30]. В нем приняли участие 146 человек в возрасте от 18 до 60 лет, страдающих гриппоподобным синдромом умеренной или тяжелой степени. Первичной конечной точкой оценки эффективности лечения служила сумма баллов 10 симптомов по четырехбалльной шкале. Для оценки безопасности лечения определялась частота нежелательных явлений. Сравнение показателей эффективности в основной и контрольной группах выявило значительно большее снижение суммы баллов 10 симптомов в группе лечения, чем в группе плацебо ($p = 0,015$). Частота развития и распределение нежелательных явлений были одинаковыми в обеих группах. Между тем необходимо отметить, что существуют работы, в которых эффективность комбинированных средств для лечения ОРВИ подвергается сомнению. Так, в пилотном исследовании комбинированного препарата для купирования симптомов гриппа и ОРВИ другой этиологии авторы заключили, что лечение хорошо переносится, однако эффективность приема однократной дозы препарата не отличается от плацебо [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание эффективности и безопасности сделали парацетамол наиболее востребованным средством, которое рекомендовано специалистами Всемирной организации здравоохранения для включения в различные комбинированные средства. Показаниями для использования жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии выше 38–38,5 °С, а также выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. Используемая в комбинированных средствах дозировка фенирамина малеата не вызывает силь-

ного седативного эффекта или сонливости, однако является достаточной для развития слабого анестезирующего эффекта в эпителии верхних дыхательных путей. Кроме того, добавление антигистаминного препарата в схему лечения больных ОРВИ способствует снижению вероятности возникновения аллергических реакций от приема других лекарственных средств. Селективный α 1-адреномиметик фенилэфрин устраняет отечность и чувство заложенности носа за счет сужения периферических сосудов слизистой оболочки полости носа. Важно отметить, что в небольших дозах фенилэфрин не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта даже в сочетании с парацетамолом. Системное применение фенилэфрина в фиксированных дозах и фиксированным курсом не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита. Аскорбиновая кислота является наиболее известным и широко используемым для профилактики и лечения ОРВИ антиоксидантом. Результаты последних исследований свидетельствуют об отсутствии профилактической эффективности витамина С в отношении развития ОРВИ у детей и взрослых. Между тем добавление аскорбиновой кислоты в схему лечения больных ОРВИ способствует более быстрому купированию симптомов и уменьше-

нию продолжительности заболевания. Кроме того, аскорбиновая кислота является известным ангиопротектором, способствует улучшению состояния сосудистых стенок, предупреждает их ломкость и повышает устойчивость к вирусному и токсическому повреждению.

Применение комбинации фиксированных доз парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным в отношении купирования таких симптомов, как лихорадка, озноб, ринит, кашель, боль в мышцах и суставах, боль в горле и головная боль. При своевременном использовании комбинированные лекарственные средства облегчают состояние пациента и способствуют сокращению продолжительности болезни. Между тем патогенетические эффекты комбинированных лекарственных средств, направленные на ограничение очага воспаления и минимизацию риска развития осложнений, требуют дальнейшего изучения. Ранняя симптоматическая и патогенетическая терапия ОРВИ с первых часов болезни должна сопровождаться назначением препаратов с прямым противовирусным действием.



Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021

Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы / References

- Denholm J.T., Gordon C.L., Johnson P.D., Hewagama S.S., Stuart R.L., Aboltins C. Hospitalised Adult Patients with Pandemic (H1N1) 2009 Influenza in Melbourne, Australia. *Med J Aust.* 2010;192(2):84–86. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03424.x.
- Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *PMJ.* 2007;(22):1636–1638. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Simptomaticheskoe_lechenie_ORVI_budushee_zh_kombinirovannymi_preparatami/. Zharkova N.E. Symptomatic Treatment of ARVI: the Future Belongs to Combined Drugs. *RMZh = RMJ.* 2007;(22):1636–1638. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Simptomaticheskoe_lechenie_ORVI_budushee_zh_kombinirovannymi_preparatami/.
- Bertin L., Pons G., d'Athis P., Lasfargues G., Maudelonde C., Duhamel J.F., Olive G. Randomized, Double-Blind, Multicenter, Controlled Trial of Ibuprofen versus Acetaminophen (Paracetamol) and Placebo for Treatment of Symptoms of Tonsillitis and Pharyngitis in Children. *J Pediatr.* 1991;119(5):811–814. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80308-7.
- Bertin L., Pons G., d'Athis P., Duhamel J.F., Maudelonde C., Lasfargues G. et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Controlled Trial of Ibuprofen versus Acetaminophen and Placebo for Symptoms of Acute Otitis Media in Children. *Fundam Clin Pharmacol.* 1996;10(4):387–392. doi: 10.1111/j.1472-8206.1996.tb00590.x.
- Bachert C., Chuchalin A.G., Eisebitt R., Netayzhenko V.Z., Voelker M. Aspirin Compared with Acetaminophen in the Treatment of Fever and Other Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection in Adults: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Single-Dose, 6-Hour Dose-Ranging Study. *Clin Ther.* 2005;27(7):993–1003. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.06.002.
- Li S., Yue J., Dong B.R., Yang M., Lin X., Wu T. Acetaminophen (Paracetamol) for the Common Cold in Adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):CD008800. doi: 10.1002/14651858.CD008800.pub2.
- Jefferies S., Braithwaite I., Walker S., Weatherall M., Jennings L., Luck M. et al. Randomized Controlled Trial of the Effect of Regular Paracetamol on Influenza Infection. *Respirology.* 2016;21(2):370–377. doi: 10.1111/resp.12685.
- Eccles R. Efficacy and Safety of Over-the-Counter Analgesics in the Treatment of Common Cold and Flu. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(4):309–319. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00754.x.
- Sugawara T., Ohkusa Y., Taniguchi K., Miyazaki C., Momoi M., Okabe N. Association of Severe Abnormal Behavior and Acetaminophen with/without Neuraminidase Inhibitors. *J Infect Chemother.* 2019;25(6):423–426. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.008.
- Lauder S.N., Taylor P.R., Clark S.R., Evans R.L., Hindley J.P., Smart K. et al. Paracetamol Reduces Influenza-Induced Immunopathology in a Mouse Model of Infection without Compromising Virus Clearance or the Generation of Protective Immunity. *Thorax.* 2011;66(5):368–374. doi: 10.1136/thx.2010.150318.
- Zhang A.J.X., Zhu H., Chen Y., Li C., Li C., Chu H. et al. Prostaglandin E2-Mediated Impairment of Innate Immune Response to A(H1N1) pdm09 Infection in Diet-Induced Obese Mice Could Be Restored by Paracetamol. *J Infect Dis.* 2019;219(5):795–807. doi: 10.1093/infdis/jiy527.
- Åberg N. The Use of Antiallergic and Antiasthmatic Drugs in Viral Infections of the Upper Respiratory Tract. *Clin Immunother.* 1996;6(3):171–179. doi: 10.1007/BF03259516.
- Gwaltney J.M. Jr., Druce H.M. Efficacy of Brompheniramine Maleate for the Treatment of Rhinovirus Colds. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1188–1194. doi: 10.1086/516105.
- Arslan Z., Çalık E.S., Kaplan B., Ahiskalioglu E.O. Efeito de feniramina sobre a tosse induzida por fentanil: estudo clínico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo = The Effect of Pheniramine on Fentanyl-Induced Cough: A Randomized, Double Blinded, Placebo Controlled Clinical Study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66(4):383–387. doi: 10.1016/j.bjan.2015.10.005.
- Yürekli I., Gökalep O., Kiray M., Gökalep G., Ergünes K., Salman E. et al. Effect of Pheniramine Maleate on Reperfusion Injury in Brain Tissue. *Med Sci Monit Basic Res.* 2013;19:285–290. doi: 10.12659/MSMBR.889570.
- Gökalep O., Yürekli I., Kiray M., Bağrıyanik A., Yetkin U., Yürekli B.S. et al. Assessment of Protective Effects of Pheniramine Maleate on Reperfusion Injury in Lung after Distant Organ Ischemia: A Rat Model. *Vasc Endovascular Surg.* 2013;47(3):219–224. doi: 10.1177/1538574413475885.
- Yuvanc E., Tuğlu D., Ozan T., Kisa U., Balci M., Batislam E., Yılmaz E. Investigation of the Antioxidant Effects of Pheniramine Maleate and Nebivolol on Testicular Damage in Rats with Experimentally Induced Testis Torsion. *Acta Cir Bras.* 2018;33(2):125–133. doi: 10.1590/s0102-865020180020000004.
- Isbister G.K., Prior F., Kilham H.A. Restricting Cough and Cold Medicines in Children. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(2):91–98. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01780.x.

19. Crutcher J.E., Kantner T.R. The Effectiveness of Antihistamines in the Common Cold. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(1):9–15. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb01725.x.
20. Atkinson H.C., Potts A.L., Anderson B.J. Potential Cardiovascular Adverse Events when Phenylephrine Is Combined with Paracetamol: Simulation and Narrative Review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(8):931–938. doi: 10.1007/s00228-015-1876-1.
21. Atkinson H.C., Stanescu I., Salem I.I., Potts A.L., Anderson B.J. Increased Bioavailability of Phenylephrine by Co-Administration of Acetaminophen: Results of Four Open-Label, Crossover Pharmacokinetic Trials in Healthy Volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):151–158. doi: 10.1007/s00228-014-1788-5.
22. Vorilhon P., Arpajou B., Vaillant Roussel H., Merlin É., Pereira B., Cabaillet A. Efficacy of Vitamin C for the Prevention and Treatment of Upper Respiratory Tract Infection. A Meta-Analysis in Children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(3):303–311. doi: 10.1007/s00228-018-2601-7.
23. Ran L., Zhao W., Wang J., Wang H., Zhao Y., Tseng Y., Bu H. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1837634. doi: 10.1155/2018/1837634.
24. Ellulu M.S., Rahmat A., Patimah I., Khaza'ai H., Abed Y. Effect of Vitamin C on Inflammation and Metabolic Markers in Hypertensive and/or Diabetic Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3405–3412. doi: 10.2147/DDDT.S83144.
25. Carr A.C., Lykkesfeldt J. Discrepancies in Global Vitamin C Recommendations: A Review of RDA Criteria and Underlying Health Perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(5):742–755. doi: 10.1080/10408398.2020.1744513.
26. Yanase F., Fujii T., Naorungroj T., Belletti A., Luethi N., Carr A.C. et al. Harm of IV High-Dose Vitamin C Therapy in Adult Patients: A Scoping Review. *Crit Care Med.* 2020;48(7):e620–e628. doi: 10.1097/CCM.0000000000004396.
27. Ferraro P.M., Curhan G.C., Gambaro G., Taylor E.N. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):400–407. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.005.
28. De Sutter A.I., van Driel M.L., Kumar A.A., Lesslar O., Skrt A. Oral Antihistamine-Decongestant-Analgesic Combinations for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD004976. doi: 10.1002/14651858.CD004976.pub3.
29. Krishnaprasad K., Manshani P., Karankumar J. Health Outcome and Safety Assessment of a Fixed Dose Combination of Amantadine, Paracetamol, Chlorpheniramine Maleate, and Phenylephrine Introduction in India: A Prescription Event Monitoring Study. *Perspect Clin Res.* 2012;3(2):62–65. doi: 10.4103/2229-3485.96447.
30. Picon P.D., Costa M.B., da Veiga Picon R., Fendt L.C., Suksteris M.L., Saccilotto I.C. et al. Symptomatic Treatment of the Common Cold with a Fixed-Dose Combination of Paracetamol, Chlorphenamine and Phenylephrine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *BMC Infect Dis.* 2013;13:556. doi: 10.1186/1471-2334-13-556.
31. Zhang Y., Mallefet P. Time-to-Onset of Cold and Flu Symptom relief: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study for a Multi-Symptom Combination Product. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(12):604–611. doi: 10.5414/CP203259.

Информация об авторе:

Цветков Валерий Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17; suppcolor@gmail.com

Information about the author:

Valeriy V. Tsvetkov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; suppcolor@gmail.com

Холецистокардиальный синдром в реальной клинической практике

Д.И. Трухан^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru

Е.Н. Деговцов¹, ORCID: 0000-0003-0385-8232, edego2001@mail.ru

Е.Л. Давыдов², ORCID: 0000-0001-7765-2726, devgenii@bk.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Холецистокардиальный синдром (ХКС) – сложный симптомокомплекс, проявляющийся различными нарушениями в работе сердца, развитию которых способствует наличие у больного желчнокаменной болезни (ЖКБ) и других заболеваний билиарно-го тракта. Клиницисты всего мира в течение многих лет изучают связь острых и хронических заболеваний билиарного тракта и сердечно-сосудистой системы. Часто эти нарушения выявляются во время приступа билиарной колики, при которой нередко возникают болевые ощущения в области сердца, а в ряде случаев они бывают эквивалентны приступу билиарной колики.

В реальной клинической практике ХКС является актуальным синдромом, представляющим интерес для терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов и хирургов. В обзоре приведены данные о его распространенности, причинах и механизме развития, клинических проявлениях. Данные о частоте развития ХКС в реальной клинической практике существенно различаются, что зависит от трактовки понятия ХКС. С внедрением в широкую практику ультразвукового исследования диагностика ЖКБ существенно упростилась, поэтому ХКС в классическом варианте, описанном С.П. Боткиным, встречается в последнее время все реже. При более широком рассмотрении понятия ХКС как комплекса клинических симптомов, указывающих на возможность изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, у пациентов с диагностированной патологией билиарного тракта, его встречаемость достаточно высока.

Проведенный анализ отечественных данных по проблеме ХКС в сочетании с данными, полученными в результате поиска зарубежной литературы по электронным медицинским базам данных (PubMed, MEDLINE, Scopus, Google Scholar), предполагает выделение еще одного механизма его развития, связанного с холестазом, высоким уровнем циркулирующих желчных кислот и активацией рецепторов желчных кислот, и позволяет рассматривать ХКС в реальной клинической практике не только в качестве диагностического синдрома при проведении дифференциальной диагностики, но и в качестве синдрома, отражающего коморбидность патологии ССС и билиарного тракта.

Ключевые слова: холецистокардиальный синдром, желчнокаменная болезнь, билиарный тракт, сердечно-сосудистая система, коморбидность, диагностика, дифференциальный диагноз

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Давыдов Е.Л. Холецистокардиальный синдром в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(4):212–219. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-212-219.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cholecystocardial syndrome in real clinical practice

Dmitry I. Trukhan^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov¹, ORCID: 0000-0003-0385-8232, edego2001@mail.ru

Evgeny L. Davydov², ORCID: 0000-0001-7765-2726, devgenii@bk.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Cholecystocardial syndrome is a complex symptom complex, manifested by various disorders in the heart, the development of which is facilitated by the presence of gallstone disease and other diseases of the biliary tract in the patient.

For many years, clinicians around the world have been studying the relationship between acute and chronic diseases of the biliary tract and the cardiovascular system. Often these disorders are detected during an attack of biliary colic, in which painful sensations in the region of the heart often occur, and in some cases they are equivalent to an attack of biliary colic.

In real clinical practice, cholecystocardial syndrome is an actual syndrome of interest to therapists, cardiologists, gastroenterologists and surgeons. The review presents data on its prevalence, causes and mechanism of development, clinical manifestations. Data on the incidence of cholecystocardial syndrome in real clinical practice vary significantly, which depends on the interpretation of the concept of cholecystocardial syndrome. With the introduction of ultrasound into the widespread practice, the diagnosis of cholelithiasis was significantly simplified, therefore, cholecystocardial syndrome in the classical version described by S.P. Botkin, has been found less and less recently. With a broader consideration of the concept of cholecystocardial syndrome as a complex of clinical symptoms indicating the possibility of changes on the part of the cardiovascular system, in patients with a diagnosed pathology of the biliary tract, its occurrence is quite high.

The analysis of domestic data on the problem of cholecystocardial syndrome in real clinical practice, combined with data obtained as a result of a search of foreign literature on electronic biomedical databases (PubMed, MEDLINE, Scopus, Google Scholar) suggests the allocation of another mechanism of its development, associated with cholestasis, high levels of circulating bile acids and activation of bile acid receptors, and allows us to consider its cholecystocardial syndrome not only as a diagnostic syndrome during differential diagnosis, but also as a syndrome reflecting the comorbidity of the pathology of CVS and the biliary tract.

Keywords: cholecystocardial syndrome, cholelithiasis, biliary tract, cardiovascular system, comorbidity, diagnosis, differential diagnosis

For citation: Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Davydov E.L. Cholecystocardial syndrome in real clinical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):212–219. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-212-219.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Правильная диагностическая трактовка синдрома боли в грудной клетке является одной из наиболее сложных междисциплинарных проблем в клинике внутренних болезней, поскольку боль в грудной клетке может быть проявлением не только заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), но и центральной и периферической нервной системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, костно-мышечно-суставной системы [1, 2]. В реальной клинической практике одним из актуальных коморбидных клинических синдромов, представляющих интерес для терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов и хирургов, является холецистокардиальный синдром (ХКС).

БИЛИАРНЫЙ ТРАКТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Клиницисты всего мира в течение многих лет изучают связь острых и хронических заболеваний билиарного тракта и сердечно-сосудистой системы. Часто эти нарушения выявляются во время приступа билиарной колики, при которой нередко возникают болевые ощущения в области сердца, а в ряде случаев они бывают эквивалентны приступу билиарной колики [3]. Для обозначения кардиальных нарушений при билиарной патологии были предложены различные термины, наиболее привычным из которых является понятие холецистокардиального синдрома.

Холецистокардиальный синдром (ХКС) – комплекс клинических симптомов, проявляющийся болями в грудной клетке в области сердца (кардиалгия), метаболическими расстройствами в миокарде с нарушением ритма и проводимости, одышкой, нарушениями центральной и периферической гемодинамики, иногда ухудшением коронарного кровообращения в результате рефлекторных и инфекционно-токсических воздействий на миокард, нарушений вегетативной регуляции, микроциркуляции, появляющихся вследствие поражения патологическим процессом желчного пузыря и желчевыводящих путей [4–10].

Первым отметил возможность появления рефлекторных болей в сердце при желчнокаменной болезни С.П. Боткин в клинических лекциях (1883), поскольку сам с 25-летнего возраста страдал желчнокаменной болезнью, протекавшей с частыми приступами билиарной колики, и стенокардитические боли в области сердца связывал с заболеванием желчного пузыря [11–13]. На основании собственных длительных клинических наблюдений С.П. Боткин сделал вывод

о том, что «...нередко холелитиаз выражается в явлениях, сосредотачивающихся преимущественно в области сердца, в особенности в тех случаях, когда передвижение камня совершается в пузырном протоке. Вы не услышите жалоб на расстройство пищеварения, боль, вздутие живота, больной будет жаловаться преимущественно на приступы болей в стороне сердца, идущие с явными изменениями его функции, аритмией, затруднением дыхания, одним словом, с ясной картиной стенокардии...» [11]. История изучения этого кардиального феномена в XIX и XX вв. подробно изложена в ряде обзоров, посвященных этой проблеме [9, 14].

ЭТИОЛОГИЯ

Из классических причин развития ХКС [4, 5, 9, 10, 12, 15] большая часть связана с желчнокаменной болезнью (ЖКБ):

- 1) острый калькулезный холецистит,
- 2) первично-хронический калькулезный холецистит,
- 3) хронический рецидивирующий калькулезный холецистит,
- 4) холангиолитиаз без развития желчной гипертензии,
- 5) холангиолитиаз с желчной гипертензией и развитием механической желтухи.

Другие классические причины ХКС не связаны непосредственно с ЖКБ: 1) хронический бескаменный холецистит; 2) наличие патологических процессов, приводящих к сужению терминального отдела общего желчного протока (стенозирующий папиллит, опухоли большого сосочка двенадцатиперстной кишки, индуративный панкреатит). Перечень этих причин можно дополнить еще рядом заболеваний и патологических состояний: 1) острый холецистит [15]; 2) дисфункции билиарного тракта [7, 8]; 3) гельминтозы с поражением билиарного тракта (например, описторхоз) [1, 16]; 4) острый панкреатит у лиц пожилого и старческого возраста [14, 17].

Таким образом, в реальной клинической практике необходимо помнить о возможности развития ХКС у пациентов с указанной выше патологией.

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе ХКС выделяют несколько механизмов [4, 5, 9, 14, 15]: 1) рефлекторное влияние – афферентная патологическая импульсация, исходящая из нервных сплетений желчевыводящих протоков при спазме сфинктеров Люткенса, Мириззи, Одди и расширении желчных протоков при билиарной гипертензии, посредством симпатических и парасимпатических нервных волокон может оказывать

влияние на работу сердца (спазм коронарных сосудов, нарушение ритма и т.п.); 2) изменение метаболизма сердечной мышцы – при длительном течении ЖКБ развиваются метаболические изменения в миокарде, связанные со сложными расстройствами электролитного, энзимного и углеводного баланса (так называемые осложненные формы ЖКБ); 3) инфекционно-токсические воздействия на сердечную мышцу при остром воспалительном процессе в билиарном тракте; 4) нарушения обмена липидов и дислипидемии, характерные для ЖКБ и ишемической болезни сердца (ИБС).

Определенное участие в патогенезе ХКС могут принимать вегетативная дисфункция, характерная для билиарной патологии; психоэмоциональные нарушения с развитием кардиалгического синдрома; дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, который нередко развивается при ЖКБ и другой патологии билиарного тракта из-за дискоординации эзофагогастродуоденальной моторики [10].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о частоте развития ХКС в реальной клинической практике существенно различаются, что зависит от трактовки авторами понятия ХКС. С появлением и внедрением в широкую практику ультразвукового исследования (УЗИ) диагностика ЖКБ значительно упростилась [5, 18], поэтому ХКС в классическом варианте, описанном С.П. Боткиным, встречается в последнее время все реже [5].

В исследованиях различных авторов отмечается, что ХКС может наблюдаться у 15% пациентов с ЖКБ [19], у каждого 2–4-го больного с хроническим бескаменным холециститом [12, 13].

Если рассматривать ХКС шире – как комплекс клинических симптомов, указывающих на возможность изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, в сочетании с лабораторным и инструментальным подтверждением у пациентов с диагностированной патологией билиарного тракта, – то его встречаемость достаточно высока. Так, в метаанализе литературных данных отмечается, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при диагностированных заболеваниях билиарного тракта выявляются у 40–94% больных, при этом ведущий симптом ХКС – кардиалгия – отмечается у 21,6–77% [8].

В проведенном в клинике кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова открытом наблюдательном клинико-инструментальном исследовании [7, 8, 20] 210 больных с обострением заболеваний билиарного тракта без фоновой кардиальной патологии клинические проявления ХКС у больных первичными дисфункциями билиарного тракта (ДБТ) отмечались в 53,6–60% наблюдений, у больных с вторичными ДБТ – в 66,7–85,0% случаев, при ЖКБ – в 62,5% наблюдений. Причем кардиалгия при первичных ДБТ была у 46,7–60,0%; при вторичных ДБТ – у 66,7–85,0%, при ЖКБ – у 62,5% пациентов. Кардиалгия у больных с первичными ДБТ носила колющий характер, а у больных хроническим некалькулезным и калькулезным холециститом – ноющий. В 52,6% случаев кардиалгия была связана с болевым абдоминальным синдромом,

в остальных – с диспепсическими проявлениями и психоэмоциональными нагрузками. Ни у одного из больных кардиалгия не сопровождалась признаками ишемии миокарда по электрокардиографическим и эхокардиографическим данным, она не купировалась приемом нитроглицерина, что свидетельствует о ее некоронарогенном генезе. В данном исследовании была отмечена высокая частота проявлений нарушения метаболизма миокарда и его электрической нестабильности у больных без фоновой кардиальной патологии. Изменения со стороны ССС наиболее часто выявлялись у пациентов с изолированным спазмом сфинктера Одди или его сочетанием с гипокинезией желчного пузыря [8, 20].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Болевые ощущения в области сердца у пациентов с патологией билиарного тракта могут быть связаны с:

- иррадиацией боли из правого подреберья в левое подреберье и в область сердца (часто при сочетании холецистита и панкреатита);
- кардиалгией (преимущественно у лиц молодого возраста) без органических изменений коронарных сосудов и изменений на ЭКГ и ЭхоКГ;
- рефлекторной стенокардией, сопровождающей билиарную колику и острый холецистит и купирующейся после устранения причин желчной гипертензии;
- сопутствующей стенокардией, не связанной с заболеваниями желчевыводящей системы.

Определенный интерес представляет безболевая форма ХКС, когда единственным его проявлением является нарушение сердечного ритма. Частота аритмий при патологии билиарного тракта составляет 16,2–21,8% случаев [9, 21]. Среди возможных нарушений ритма отмечаются: а) синусовая аритмия, синусовая брадикардия, синусовая тахикардия; б) экстрасистолии; в) пароксизмальная тахикардия, пароксизмы фибрилляции предсердий; г) атриовентрикулярная блокада I степени, блокада правой ножки пучка Гиса [8, 9, 22–24].

Нарушение ритма сердца при патологии билиарного тракта можно расценивать как проявление ХКС в следующих случаях: 1) появление аритмии с началом билиарной колики; 2) недостаточная эффективность традиционной антиаритмической терапии; 3) переход аритмии в неблагоприятную форму при обострении воспаления билиарного тракта и нарастании билиарной гипертензии; 4) исчезновение нарушений ритма после активного лечения патологии билиарного тракта, например после холецистэктомии при ЖКБ.

В приведенном профессором П.С. Ветшевым клиническом примере [4] на ЭКГ у больной Х., 64 лет, с диагнозом ЖКБ до операции определялись частые предсердные и желудочковые экстрасистолы, а после холецистэктомии на 4-е сутки ЭКГ стала в пределах нормы [4]. В нашей практике у 18-летнего молодого человека с частой суправентрикулярной экстрасистолией, отсутствием клинической симптоматики со стороны билиарного тракта и указаний в анамнезе на употребление речной рыбы, неоднократным отрицательным анализом кала на яйца глистов случайно были обнаружены антитела к описторхозному антигену в реакции ИФА (иммунофермент-

ного анализа). На 7-й день после дегельминтизации и в дальнейшем на ЭКГ экстрасистолы не определялись [16, 25].

Изменения на ЭКГ (нарушение ритма и проводимости, псевдокоронарные нарушения сегмента ST и зубца Т) при ХКС отмечаются у 12,8–90,8% больных острым холециститом [5]. В другом исследовании диффузные изменения миокарда по данным ЭКГ регистрировались у 33,3–34,8% пациентов с первичной ДБТ, 62,5–75,0% – с вторичной и у 73,9% пациентов с ЖКБ [8, 20].

В большинстве случаев в реальной клинической практике и часто первыми с пациентами, имеющими проявления ХКС, сталкиваются врачи первого контакта (терапевты, врачи общей практики), несколько реже гастроэнтерологи, кардиологи и хирурги. Врачи первого контакта проводят первые дифференциально-диагностические лечебные мероприятия, в их компетенцию входят выяснение причин жалоб пациента и решение вопросов о том, к кому направить больного на консультацию и как лечить.

КОМОРБИДНОСТЬ ПАТОЛОГИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Вместе с тем в настоящее время в связи с улучшением диагностики патологии билиарного тракта и сердечно-сосудистой системы классический ХКС в описании С.П. Боткина из диагностического синдрома при проведении дифференциальной диагностики синдрома боли в грудной клетке преимущественно становится синдромом, отражающим коморбидность патологии ССС и билиарного тракта, и прежде всего ЖКБ и ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Вопросы коморбидности ЖКБ и ИБС в отечественной литературе рассматриваются в рамках липидного дистресс-синдрома, предложенного академиком В.С. Савельевым [26, 27]. В крупных международных эпидемиологических исследованиях отмечена отчетливая связь наличия ЖКБ у пациентов с повышенным риском ИБС [28–33].

В большом китайском проспективном исследовании (199 292 мужчины и 288 081 женщина в возрасте 30–79 лет) наличие ЖКБ было связано с повышенным риском ИБС, при этом коэффициент риска развития ИБС с поправкой на несколько переменных составлял 1,27 для женщин (ДИ 95%, 1,20–1,34) и 1,11 у мужчин (ДИ 95%, 1,02–1,22) [29]. В тайваньском исследовании было отмечено, что наиболее высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наблюдается у молодых пациентов с ЖКБ 1,42 (ДИ 95%, 1,09–1,84) [28].

В течение нескольких десятилетий американские ученые наблюдали за 269 142 участниками исследования, которые на момент его начала не имели ССЗ. Полученные ими данные затем были объединены с результатами еще трех эпидемиологических исследований, и в соответствующем метаанализе было 842 553 участника, у которых развились 51 123 случая ИБС [30, 32]. Результаты проведенного метаанализа показали, что наличие в анамнезе ЖКБ независимо от традиционных факторов риска было связано с повышенным риском ИБС на 23% (15–33%).

Итальянские исследователи отмечают, что с эпидемиологической точки зрения риск образования камней в желчном пузыре связан с более высоким риском развития ИБС, общей

смертности и смертности от ИБС и других заболеваний (включая рак) независимо от наличия традиционных факторов риска, таких как ожирение, гиподинамия, сахарный диабет и дислипидемия. Эти данные указывают на существование сложных патогенных путей, связывающих возникновение камней в желчном пузыре с измененным системным гомеостазом, включающим множество органов и динамику [31, 33].

ОСВЕЩЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХОЛЕЦИСТОКАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА В МЕЖДУНАРОДНЫХ БАЗАХ ДАННЫХ

В продолжении рассмотрения проблемы холецистокардиального синдрома в реальной клинической практике нами проведен поиск литературы по электронным медицинским базам данных PubMed, MEDLINE, Scopus, Google Scholar по следующим ключевым словам: cholecystocardial syndrome, cholecystitis heart, cholangitis heart, reflex angina pectoris, biliary vesicular heart, cholecystocardial disease, cholecystocoronary syndrome, choleocardial syndrome, coronary biliary syndrome, biliary cardiac syndrome, pseudocoronary syndrome, Botkin's syndrome, gallstone disease and the risk of ischemic heart disease.

В двух экспериментальных исследованиях [34, 35] было доказано кардиотоксическое действие желчных кислот, что с учетом их различных рецептор-опосредованных функций позволяет рассматривать их участие в развитии сердечно-сосудистой дисфункции при патологии билиарного тракта.

Американские ученые в своей экспериментальной работе [34] показали, что избыток желчных кислот уменьшает окисление жирных кислот в кардиомиоцитах и может вызвать сердечную дисфункцию и сердечный синдром, обозначенный авторами как холекардия (cholecardia). В эксперименте было продемонстрировано, что при избытке желчных кислот развивается гипертрофия сердца, брадикардия, непереносимость физических нагрузок, нарушается сердечная реакция на стимуляцию катехоламинами. Исследователи установили, что повышенный уровень желчных кислот подавляет экспрессию активируемого пролифератором γ -коактиватора 1 α (proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α), который является ключевым регулятором метаболизма желчных кислот. Снижение экспрессии активируемого пролифератором γ -коактиватора 1 α способствует метаболической дисфункции при холекардии, поэтому снижение концентрации желчных кислот в сыворотке может предотвратить метаболические и патологические изменения в сердце [34].

Рецепторы желчных кислот, такие как фарнезоидный X-активированный рецептор и TGR5, в настоящее время исследуются в качестве потенциальных терапевтических мишеней при различных патологических состояниях [35, 36]. Эти рецепторы были идентифицированы в кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках сосудов и клетках гладких мышц, где они играют важную роль в клеточном метаболизме [37, 38]. Хронический холестаз, приводящий к аномально высоким уровням циркулирующих желчных кислот, изменяет нормальные пути передачи сигналов и способствует развитию выраженных сердечно-сосудистых нарушений [35, 39].

Другие найденные нами публикации описывают различные клинические ситуации, указывающие на возможные изменения со стороны ССС при патологии билиарного тракта. Так, японские кардиологи за период 2010–2014 гг. выявили 16 пациентов, первоначально госпитализированных в кардиологическое отделение, у которых в дальнейшем был диагностирован острый холецистит. У двух пациентов при поступлении были отмечены имитирующие ишемии миокарда изменения на ЭКГ, у трех пациентов отмечена положительная реакция на сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сбСЖК) – относительно новый биомаркер, предложенный для раннего выявления повреждения и некроза миокарда [40].

Острый холецистит и желчная колика [41–45] могут иметь признаки и симптомы, сходные с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС) наряду с ишемическими изменениями ЭКГ. Так, в ряде сообщений [41–49] указывается на наличие ЭКГ-изменений, напоминающих ЭКГ-картину инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, с повышением или без повышения биомаркеров повреждения миокарда у пациентов с острым холециститом. Эти изменения, по мнению ряда авторов [41–45, 47], связаны с билиарно-кардиальным рефлексом, длительной тахикардией или септическим шоком, поскольку коронароангиография у этих пациентов не выявила признаков атеросклероза коронарных артерий.

Сердечные тропонины (тропонины I и T) являются наиболее чувствительными и специфическими сывороточными маркерами повреждения миокарда, но их уровень может повышаться и без явного повреждения сердца, и в качестве возможной причины повышения тропонинов (I и T) в ряде сообщений указывается патология билиарного тракта, и прежде всего острый холецистит [43, 44, 50, 51]. В нескольких экспериментальных исследованиях [52–54] показано, что растяжение желчного пузыря может уменьшить коронарный кровоток и увеличить частоту сердечных сокращений и артериальное давление, что, по мнению швейцарских ученых [44], может объяснить связь заболеваний желчного пузыря с ишемией миокарда с последующими изменениями на ЭКГ сегмента ST и повышением уровня сердечных тропонинов. В нескольких клинических случаях у пациентов с острым холециститом отмечалось увеличение сывороточной креатинфосфокиназы.

Холецистит и/или билиарная колика в ряде сообщений рассматриваются как триггерные факторы для брадиаритмии, вплоть до полной блокады сердца [47, 56–60]. В англоязычной литературе тяжелая обратимая рефлекторная брадикардия у пациентов с патологией билиарного тракта обозначается как признак Коупа (Cope's sign) [57, 59, 60].

В ряде исследований [61–65] отмечается, что наличие у пациентов патологии билиарного тракта может приводить к развитию декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В литературе описаны и обратные ситуации, когда кардиохирургические вмешательства могут привести к ишемическому повреждению желчного пузыря и развитию острого некалькулезного холецистита [66, 67].

В целом проведенный обзор зарубежной литературы по проблеме ХКС позволяет выделить еще один механизм

его развития, связанный с холестаозом, высоким уровнем циркулирующих желчных кислот и активацией рецепторов желчных кислот [68]. Термин «холецистокардиальный синдром» в иностранных публикациях последних десятилетий не используется, за исключением единичных употреблений термина «холекардия» [34], который, по сути, можно рассматривать как синоним ХКС. Описания клинических случаев, найденные в зарубежной литературе, отражают коморбидность патологии ССС и билиарного тракта и в большинстве случаев изменения со стороны ССС при остром некалькулезном холецистите (поскольку благодаря широкому распространению УЗИ диагностика ЖКБ уже не вызывает существенных затруднений).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реальной клинической практике проблема ХКС сохраняет актуальность в рамках междисциплинарного взаимодействия между интернистом и хирургом. Основные задачи, стоящие перед ними в ходе лечения пациента, страдающего ЖКБ (или другой патологией билиарного тракта), осложненной ХКС, и требующие последовательного решения, сформулированы ведущими специалистами Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова [4, 5, 15, 69]. С позиций сегодняшнего дня они выглядят следующим образом: 1) диагностика формы и стадии ЖКБ или другой патологии билиарного тракта, требующей хирургического вмешательства; 2) диагностика ИБС; 3) дифференциальная диагностика ИБС и ХКС; 4) оценка тяжести состояния больного, функциональных резервов жизненно важных органов и систем, необходимости и возможности предоперационной подготовки; 5) определение показаний и противопоказаний к хирургическому лечению холелитиаза (или другой патологии билиарного тракта) и оптимальных сроков его проведения. Тактику лечения пациента с ХКС необходимо определять коллегиально: интернистом (терапевтом, кардиологом, гастроэнтерологом), хирургом и анестезиологом [10].

Опыт, накопленный отечественными хирургами, свидетельствует, что наличие у пациента в клинической картине, свидетельствующей о патологии билиарного тракта, холецистокардиального синдрома (при исключении органических изменений со стороны ССС) является еще одним дополнительным аргументом в пользу хирургического лечения, а не причиной отказа от нее [4, 5, 14, 15, 19, 22–24, 69]. При этом устранение кардиальной симптоматики после хирургического лечения, подтвержденное клинически и инструментально, позволяет достоверно судить о наличии у больного ХКС [4, 5, 14, 15, 69].

Проведенный нами обзор по проблеме холецистокардиального синдрома в реальной клинической практике позволяет рассматривать его в качестве не только диагностического синдрома при проведении дифференциальной диагностики синдрома боли в грудной клетке, но и синдрома, отражающего коморбидность патологии ССС и билиарного тракта.



Поступила / Received: 03.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised: 23.02.2021
Принята в печать / Accepted: 27.02.2021

- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Багишева Н.В. Боль в грудной клетке, связанная с заболеваниями органов пищеварения. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2014;(1):49–53. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21426028_22570779.pdf.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2016. 319 с. Режим доступа: <https://www.libfox.ru/654075-dmitriy-truhan-klinika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html>.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: Практическая медицина; 2016. 168 с. Режим доступа: https://lettercan.at.ua/news/differencialnyj_diaгноz_osnovnykh_gastroenterologicheskikh_sindromov_i_sopromov_trukhan_filimonov/2017-09-10-306.
- Ветшев П.С., Сулимов В.А., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004;(6):15–19.
- Ветшев П., Сулимов В., Ногтев П. Холецистокардиальный синдром: современный взгляд. *Врач*. 2005;(7):35–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15104729>.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. *Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей*. СПб.: СпецЛит; 2011. 127 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_4195/Bolezni_jelchnogo_puzirya_i_jelchevovodyashchih_putey-Truhan_DI_Viktorova_IA_Lyalyukova_EA-2016-fb2.
- Казюлин А.Н. Болевой синдром при заболеваниях билиарного тракта. *Медицинский вестник*. 2012;(17):17–18.
- Казюлин А.Н. Маски билиарной дисфункции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(2):71–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22912245>.
- Гриднев А.Е. Холецистокардиальный синдром. *Здоров'я України*. 2015;(24). Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/1518.html>.
- Оганезова И.А., Егорова С.В., Скворцова Т.З., Медведева О.И. Холецистокардиальный синдром: проблемы дифференциальной диагностики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(2):110–114. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/554/549>.
- Боткин С.П. *Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции*. М.: Медгиз, 1950. Т. 2, 579 с.
- Циммерман Я.С. *Хронический холецистит и хронический панкреатит*. Пермь: Пермская медицинская академия; 2002. 252 с.
- Циммерман Я.С. *Гастроэнтерология: руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 816 с.
- Дибиров М.Д., Габибов Р.М., Костюченко М.В., Нухов Р.Р., Рамазанова Ю.И., Шыдыков В.С. и др. Диагностика и тактика хирургического лечения холецистопанкреатокардиального синдрома у лиц пожилого и старческого возраста. *Московский хирургический журнал*. 2011;(5):15–19. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21142965_86332681.pdf.
- Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутоко А.М., Прудков М.И. *Желчнокаменная болезнь*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 178 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_1262/Jelchnokamennaya_bolezn-Dadvani_SA_Vetshev_PS_Shulutko_AM_Prudkov_MI-2009-djvu.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. *Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей*. Новокузнецк: Полиграфист; 2013. 111 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25762612>.
- Габибов Р.М. *Алгоритм диагностики и выбора метода лечения холецистокардиального синдрома у лиц пожилого и старческого возраста*. М.: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 2012. 24 с.
- Desautels C.N., Tierney D.M., Rossi F., Rosborough T.K. Case Report: An Unrecognized Etiology of Transient Gallbladder Pain in Heart Failure Diagnosed with Internist-Performed Point-of-Care Ultrasound. *Crit Ultrasound J*. 2015;7:2. doi: 10.1186/s13089-014-0019-8.
- Еременко В.П., Майстренко Н.А., Нечай А.И., Нечай И.А., Стукалов В.В. *Гепатобилиарная хирургия*. СПб.: СпецЛит; 1999. 265 с.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Вальцова Е.Д., Куликовская Н.С., Салова Л.М. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с дискинезиями желчевыводящих путей. *Врач*. 1997;(10):14–15.
- Губергриц Н.Б. Холецистокардиальный синдром. *Мистецтво лікування*. Режим доступа: <http://m-l.com.ua/?aid=1007>.
- Панфилов Б.К., Базилевич Ф.В., Малярчук В.И., Ежова Л.Г., Логинова Т.И., Рыков В.М. и др. Блокады сердца как факторы риска в хирургии холецистита. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 1999;(1):65–72.
- Панфилов Б.К., Базилевич Ф.В., Малярчук В.И., Ежова Л.Г., Логинова Т.И., Рыков В.М. и др. Сердечные аритмии как фактор риска в хирургии холецистита. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 1999;(1):73–80.
- Котин В.З., Черемской А.П., Кутепов С.Б. Псевдокоронарный синдром у больных с патологией желчного пузыря. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007;(5):96–98. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_10365434_52383553.pdf.
- Трухан Д.И. Дифференциальный диагноз боли в грудной клетке: в фокусе - заболевания органов пищеварения. *Consilium Medicum*. 2015;(1):63–67. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/6e4/6e4a0fce7f28e5b2da27b93bf7ea067.pdf>.
- Петухова В.А., Маромедов М.С. Липидный дистресс-синдром Савельева: 20 лет спустя. *Поліклініка*. 2007;(2):90–94. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/article/200702a14.php>.
- Савельев В.С., Петухова В.А. *Липидный дистресс-синдром: руководство для врачей*. 3-е изд. М.: МАКС Пресс; 2010. 657 с.
- Olaiya M.T., Chiou H.Y., Jeng J.S., Lien L.M., Hsieh F.I. Significantly Increased Risk of Cardiovascular Disease among Patients with Gallstone Disease: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76448. doi: 10.1371/journal.pone.0076448.
- lv J., Qi L., Yu C., Guo Y., Bian Z., Chen Y. et al. Gallstone Disease and the Risk of Ischemic Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(10):2232–2237. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306043.
- Zheng Y., Xu M., Li Y., Hruby A., Rimm E.B., Hu F.B. et al. Gallstones and Risk of Coronary Heart Disease: Prospective Analysis of 270 000 Men and Women From 3 US Cohorts and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):1997–2003. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307507.
- Di Ciaula A., Portincasa P. Recent Advances in Understanding and Managing Cholesterol Gallstones. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1529. doi: 10.12688/f1000research.15505.1.
- Zheng Y., Xu M., Heianza Y., Ma W., Wang T., Sun D. et al. Gallstone Disease and Increased Risk of Mortality: Two Large Prospective Studies in US Men and Women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1925–1931. doi: 10.1111/jgh.14264.
- Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol Cholelithiasis: Part of a Systemic Metabolic Disease, Prone to Primary Prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 13(2):157–171. doi: 10.1080/17474124.2019.1549988.
- Desai M.S., Mathur B., Eblimit Z., Vasquez H., Taegtmeier H., Karpen S.J. et al. Bile Acid Excess Induces Cardiomyopathy and Metabolic Dysfunctions in the Heart. *Hepatology*. 2017;65(1):189–201. doi: 10.1002/hep.28890.
- Voiosu A., Wiese S., Voiosu T., Bendtsen F., Møller S. Bile Acids and Cardiovascular Function in Cirrhosis. *Liver Int*. 2017;37(10):1420–1430. doi: 10.1111/liv.13394.
- Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., Steer C.J., Rodrigues C.M. Bile Acids: Regulation of Apoptosis by Ursodeoxycholic Acid. *J Lipid Res*. 2009;50(9):1721–1734. doi: 10.1194/jlr.R900011-JLR200.
- Housset C., Chrétien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1549–1577. doi: 10.1002/cphy.c150050.
- Fiorucci S., Distrutti E. The Pharmacology of Bile Acids and Their Receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;256:3–18. doi: 10.1007/164_2019_238.
- Horvatis T., Drolz A., Rutter K., Roedl K., Langouche L., Van den Berghe G. et al. Circulating Bile Acids Predict Outcome in Critically Ill Patients. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):48. doi: 10.1186/s13613-017-0272-7.
- Ozeki M., Takeda Y., Morita H., Miyamura M., Sohmiya K., Hoshiga M., Ishizaka N. Acute Cholecystitis Mimicking or Accompanying Cardiovascular Disease among Japanese Patients Hospitalized in a Cardiology Department. *BMC Res Notes*. 2015;8:805. doi: 10.1186/s13104-015-1790-8.
- Ryan E.T., Pak P.H., DeSanctis R.W. Myocardial Infarction Mimicked by Acute Cholecystitis. *Ann Intern Med*. 1992;116(3):218–220. doi: 10.7326/0003-4819-116-3-218.
- Banerjee S., Linder M.W., Singer I. False-Positive Troponin I in a Patient with Acute Cholecystitis and Positive Rheumatoid Factor Assay. *Cardiology*. 2001;95(3):170–171. doi: 10.1159/000047367.
- Fox D.J., Grimm C., Curzen N.P. Raised Troponin T in Acute Cholecystitis. *J R Soc Med*. 2004;97(4):179. doi: 10.1258/jrsm.97.4.179.
- Demarchi M.S., Regusci L., Fasolini F. Electrocardiographic Changes and False-Positive Troponin I in a Patient with Acute Cholecystitis. *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6(2):410–414. doi: 10.1159/000339965.
- Meelu O.A., Baber U., Theodoropoulos K., Mennuni M.G., Kini A.S., Sharma S.K. Acute Cholecystitis and Myocardial Infarction: A Case Study with Coronary Involvement. *Clin Case Rep*. 2016;4(8):793–796. doi: 10.1002/ccr3.621.
- Furuhashi M., Uno K., Satoh S., Hoshikawa K., Sakai E., Tsuchihashi K., Shimamoto K. Right Bundle Branch Block and Coved-Type ST-Segment Elevation Mimicked by Acute Cholecystitis. *Circ J*. 2003;67(9):802–804. doi: 10.1253/circj.67.802.
- Franzen D., Jung S., Fatio R., Brunkhorst C.B. Complete Atrioventricular Block in a Patient with Acute Cholecystitis: A Case of Cardio-Biliary Reflex? *Eur J Emerg Med*. 2009;16(6):346–347. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32832baed8.
- Aksay E., Ersel M., Kiyan S., Musalar E., Gungor H. Acute Coronary Syndrome Mimicked by Acute Cholecystitis. *Emerg Med Australas*. 2010;22(4):343–346. doi: 10.1111/j.1742-6723.2010.01291.x.
- Patel N., Ariyathenam A., Davies W., Harris A. Acute Cholecystitis Leading to Ischemic ECG Changes in a Patient with No Underlying Cardiac Disease. *JSL.S*. 2011;15(1):105–108. doi: 10.4293/108680811X13022985131534.

50. Banerjee S., Linder M.W., Singer I. False-Positive Troponin I in a Patient with Acute Cholecystitis and Positive Rheumatoid Factor Assay. *Cardiology*. 2001;95(3):170–171. doi: 10.1159/000047367.
51. Seewoosthary J., Griffin L. Trifascicular Block and a Raised Troponin T in Acute Cholecystitis. *QJM*. 2010;103(2):121–123. doi: 10.1093/qjmed/hcp156.
52. Ordway G.A., Longhurst J.C. Cardiovascular Reflexes Arising from the Gallbladder of the Cat. Effects of Capsaicin, Bradykinin, and Distension. *Circ Res*. 1983;52(1):26–35. doi: 10.1161/01.res.52.1.26.
53. Vacca G., Battaglia A., Grossini E., Mary D.A., Molinari C. Reflex Coronary Vasoconstriction Caused by Gallbladder Distension in Anesthetized Pigs. *Circulation*. 1996;94(9):2201–2209. doi: 10.1161/01.circ.94.9.2201.
54. Molinari C., Grossini E., Mary D.A., Vacca G. Effect of Distension of the Gallbladder on Plasma Renin Activity in Anesthetized Pigs. *Circulation*. 2000;101(21):2539–2545. doi: 10.1161/01.circ.101.21.2539.
55. Durning S.J., Nasir J.M., Sweet J.M., Cation L.J. Chest Pain and ST Segment Elevation Attributable to Cholecystitis: A Case Report and Review of the Literature. *Mil Med*. 2006;171(12):1255–1258. doi: 10.7205/milmed.171.12.1255.
56. Jolobe O. More on the Association of Acute Cholecystitis and Cardiovascular Disease. *QJM*. 2010;103(5):359. doi: 10.1093/qjmed/hcp198.
57. O'Reilly M.V., Krauthamer M.J. "Cope's Sign" and Reflex Bradycardia in Two Patients with Cholecystitis. *Br Med J*. 1971;2(5754):146. doi: 10.1136/bmj.2.5754.146.
58. Valentin M.D., Tulsyan N., Dolgin C. Recurrent Asystolic Cardiac Arrest and Laparoscopic Cholecystectomy: A Case Report and Review of the Literature. *JSLC*. 2004;8(1):65–68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3015508/>.
59. Lau Y.M., Hui W.M., Lau C.P. Asystole Complicating Acalculous Cholecystitis, the "Cope's sign" revisited. *Int J Cardiol*. 2015;182:447–448. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.153.
60. Papakonstantinou P.E., Asimakopoulou N.I., Kanoupakis E., Maragkoudakis S., Panagiotakis S., Gikas A. Cope's Sign and Complete Heart Block in a 78-Year-Old Patient with Biliary Colic. *Int Emerg Nurs*. 2018;37:3–5. doi: 10.1016/j.ienj.2017.10.002.
61. Kummerow K.L., Shelton J., Phillips S., Holzman M.D., Nealon W., Beck W., Sharp K., Poulouse B.K. Predicting Complicated Cholelithiasis. *J Surg Res*. 2012;177(1):70–74. doi: 10.1016/j.jss.2012.04.034.
62. Giallourakis C.C. Liver Complications in Patients with Congestive Heart Failure. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9(4):244–246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977644/>.
63. Jolobe O.M.P. Congestive Heart Failure as a Differential Diagnosis of Cholangitis. *J Emerg Med*. 2018;54(6):878. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.10.036.
64. Ely R., Long B., Koyfman A. The Emergency Medicine-Focused Review of Cholangitis. *J Emerg Med*. 2018;54(1):64–72. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.06.039.
65. Ely R., Long B., Koyfman A. Congestive Heart Failure as a Differential Diagnosis of Cholangitis: Response. *J Emerg Med*. 2018;54(6):878–879. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.02.034.
66. Saito A., Shirai Y., Ohzeki H., Hayashi J., Eguchi S. Acute Acalculous Cholecystitis after Cardiovascular Surgery. *Surg Today*. 1997;27(10):907–909. doi: 10.1007/BF02388137.
67. Healy D.G., Veerasingam D., O'Connell P.R., Hurley J. Acute Acalculous Cholecystitis Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Ir J Med Sci*. 2004;173(3):160–161. doi: 10.1007/BF03167932.
68. Vasavan T., Ferraro E., Ibrahim E., Dixon P., Gorelik J., Williamson C. Heart and Bile Acids - Clinical Consequences of Altered Bile Acid Metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(4 Pt B):1345–1355. doi: 10.1016/j.bbaddis.2017.12.039.
69. Ветшев П.С., Ногтев П.В. Холестерокардиальный синдром – миф или реальность. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2005;(3): 59–64. Режим доступа: http://doctorspb.ru/articles.php?cat_id=18&rowstart=90.

References

1. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bagisheva N.V. Pain in the Chest, Linked to the Disease of the Digestive System. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly = Kazan Medical School Diary*. 2014;(1):49–53 (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21426028_22570779.pdf.
2. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Diseases of the Cardiovascular System: Clinical Picture, Diagnosis and Treatment*. St Petersburg: SpetsLit; 2016. 319 p. (In Russ.) Available at: <https://www.libfox.ru/654075-dmitriy-truhan-klinika-diagnostika-i-lechenie-osnovnykh-revmaticheskikh-bolezney.html>.
3. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential Diagnosis of Major Gastroenterological Syndromes and Symptoms*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. 168 p. (In Russ.) Available at: <https://lettercan.at.ua/news/differencialnyj-diagnoz-osnovnykh-gastroenterologicheskikh-sindromov-i-simptomov-trukhan-filimonov/2017-09-10-306>.
4. Vetshev P.S., Sulimov V.A., Nogtev P.V. Cholecystocardial Syndrome in Clinical Practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2004;(6):15–9. (In Russ.).
5. Vetshev P.S., Sulimov V.A., Nogtev P.V. Cholecystocardial Syndrome: A Modern View. *Vrach = The Doctor*. 2005;(7):35–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15104729>.
6. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Lyalyukova E.A. *Diseases of the Gallbladder and Biliary Tract*. St Petersburg: SpetsLit; 2011. 127 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_4195/Bolezni_jelchnogo_puzirya_i_jelchevivodyashchih_putey-Truhan_DI_Viktorova_IA_Lyalyukova_EA-2016-fb2.
7. Kazyulin A.N. Pain Syndrome in Diseases of the Biliary Tract. *Meditsinskiy vestnik = Medical Bulletin*. 2012;(17):17–18. (In Russ.).
8. Kazyulin A.N. Mascs of Functional Disorders of the Biliary Tract. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(2):71–81. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22912245>.
9. Gridnev A.E. Cholecystocardial Syndrome. *Zdorov'ya Ukraini = Health of Ukraine*. 2015;(24). (In Russ.) Available at: <http://health-ua.com/articles/1518.html>.
10. Oganezova I.A., Egorova S.V., Skvortsova T.E., Medvedeva O.I. Cholecystocardial Syndrome: Troubles of Differential Diagnosis. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(2):110–114. (In Russ.) Available at: <https://www.nogor.org/jour/article/view/554/549>.
11. Botkin S.P. *Internal Medicine Course and Clinical Lectures*. Moscow: Medgiz, 1950. Vol. 2, 579 p. (In Russ.).
12. Tsimmerman Ya.S. *Chronic Cholecystitis and Chronic Pancreatitis*. Perm: Perm Medical Academy; 2002. 252 p. (In Russ.).
13. Tsimmerman Ya.S. *Gastroenterology: A Guide*. 2nd ed. Moscow: GEHOTAR-Media; 2015. 816 p. (In Russ.).
14. Dibirov M.D., Gabibov R.M., Kostuchenko M.V., Nuhov R.R., Ramazanov A.U.I., Shvidko V.S. et al. Diagnostics and Tactics of Surgical Treatment Cholecystopancreatocardial Syndrome at Elderly and Senile Age Patients. *Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal = Moscow Surgical Journal*. 2011;(5):15–19. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21142965_86332681.pdf.
15. Dadvani S.A., Vetshev P.S., Shulutko A.M., Prudkov M.I. *Cholelithiasis*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2009. 178 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_1262/Jelchnokamennaya_bolezn-Dadvani_SA_Vetshev_PS_Shulutko_AM_Prudkov_MI-2009-djvu.
16. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. *Clinic, Diagnosis and Treatment of Major Diseases of the Gallbladder and Biliary Tract*. Novokuznetsk: Poligrafist; 2013. 111 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25762612>.
17. Gabibov R.M. *Algorithm for the Diagnosis and Choice of a Method for the Treatment of Cholecystocardial Syndrome in Elderly and Senile Patients*. Moscow: Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 2012. 24 p. (In Russ.).
18. Desautels C.N., Tierney D.M., Rossi F., Rosborough T.K. Case Report: An Unrecognized Etiology of Transient Gallbladder Pain in Heart Failure Diagnosed with Internist-Performed Point-of-Care Ultrasound. *Crit Ultrasound J*. 2015;7:2. doi: 10.1186/s13089-014-0019-8.
19. Eremenko V.P., Maystrenko N.A., Nechay A.I., Nechay I.A., Stukalov V.V. *Hepatobiliary surgery*. St Petersburg: SpetsLit; 1999. 265 p. (In Russ.).
20. Maev I.V., Kazyulin A.N., Valtsova E.D., Kulikovskaya N.S., Salova L.M. The State of the Cardiovascular System in Patients with Biliary Dyskinesia. *Vrach = The Doctor*. 1997;10:14–15. (In Russ.).
21. Gubergrits N.B. Cholecystocardial Syndrome. *Mistestvo likuvannya = The Art of Healing*. (In Russ.) Available at: <http://m-lcom.ua/?aid=1007>.
22. Panfilov B.K., Bazilevich F.V., Malyarchuk V.I., Ezhova L.G., Loginova T.I., Rykov V.M. et al. Heart Block as Risk Factors in Cholecystitis Surgery. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 1999;(1):65–72. (In Russ.).
23. Panfilov B.K., Bazilevich F.V., Malyarchuk V.I., Ezhova L.G., Loginova T.I., Rykov V.M. et al. Cardiac Arrhythmias as a Risk Factor in Cholecystitis Surgery. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 1999;(1):73–80. (In Russ.).
24. Kotin V.Z., Cheremskoy A.P., Kutepov S.B. Pseudocoronary Syndrome in Patients with Gallbladder Pathology. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2007;(5):96–98. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_10365434_52383553.pdf.
25. Trukhan D.I. Differential Diagnosis of Chest Pain: In Focus Digestive Diseases. *Consilium Medicum*. 2015;(1):63–67. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/6e4/6e4af0ce7f28e5b2da27b93fb7ea067.pdf>.
26. Petukhov V.A., Magomedov M.S. Savelyev's Lipid Distress Syndrome: 20 Years Later. *Poliklinika = Polyclinic*. 2007;(2):90–94. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/article200702a14.php>.
27. Savelyev V.S., Petukhov V.A. *Lipid Distress Syndrome: A Guide for Physicians*. 3rd ed. Moscow: MAKSPress; 2010. 657 p. (In Russ.).
28. Olajya M.T., Chiou H.Y., Jeng J.S., Lien L.M., Hsieh F.I. Significantly Increased Risk of Cardiovascular Disease among Patients with Gallstone Disease: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76448. doi: 10.1371/journal.pone.0076448.
29. Lv J., Qi L., Yu C., Guo Y., Bian Z., Chen Y. et al. Gallstone Disease and the Risk of Ischemic Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(10):2232–2237. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306043.

30. Zheng Y, Xu M, Li Y, Hruby A, Rimm E.B., Hu F.B. et al. Gallstones and Risk of Coronary Heart Disease: Prospective Analysis of 270 000 Men and Women From 3 US Cohorts and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(9):1997–2003. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307507.
31. Di Ciaula A, Portincasa P. Recent Advances in Understanding and Managing Cholesterol Gallstones. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1529. doi: 10.12688/f1000research.15505.1.
32. Zheng Y, Xu M, Heianza Y, Ma W, Wang T, Sun D. et al. Gallstone Disease and Increased Risk of Mortality: Two Large Prospective Studies in US Men and Women. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(11):1925–1931. doi: 10.1111/jgh.14264.
33. Di Ciaula A, Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol Cholelithiasis: Part of a Systemic Metabolic Disease, Prone to Primary Prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 13(2):157–171. doi: 10.1080/17474124.2019.1549988.
34. Desai M.S., Mathur B., Eblimit Z., Vasquez H., Taegtmeier H., Karpen S.J. et al. Bile Acid Excess Induces Cardiomyopathy and Metabolic Dysfunctions in the Heart. *Hepatology.* 2017;65(1):189–201. doi: 10.1002/hep.28890.
35. Voiosu A., Wiese S., Voiosu T., Bendtsen F., Möller S. Bile Acids and Cardiovascular Function in Cirrhosis. *Liver Int.* 2017;37(10):1420–1430. doi: 10.1111/liv.13394.
36. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., Steer C.J., Rodrigues C.M. Bile Acids: Regulation of Apoptosis by Ursodeoxycholic Acid. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1721–1734. doi: 10.1194/jlr.R900011-JLR200.
37. Housset C., Chrétien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol.* 2016;6(3):1549–1577. doi: 10.1002/cphy.c150050.
38. Fiorucci S., Distrutti E. The Pharmacology of Bile Acids and Their Receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:3–18. doi: 10.1007/164_2019_238.
39. Horvath T., Drolz A., Rutter K., Roedl K., Langouche L., Van den Berghe G. et al. Circulating Bile Acids Predict Outcome in Critically Ill Patients. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):48. doi: 10.1186/s13613-017-0272-7.
40. Ozeki M., Takeda Y., Morita H., Miyamura M., Sohmiya K., Hoshiga M., Ishizaka N. Acute Cholecystitis Mimicking or Accompanying Cardiovascular Disease among Japanese Patients Hospitalized in a Cardiology Department. *BMC Res Notes.* 2015;8:805. doi: 10.1186/s13104-015-1790-8.
41. Ryan E.T., Pak P.H., DeSanctis R.W. Myocardial Infarction Mimicked by Acute Cholecystitis. *Ann Intern Med.* 1992;116(3):218–220. doi: 10.7326/0003-4819-116-3-218.
42. Banerjee S., Linder M.W., Singer I. False-Positive Troponin I in a Patient with Acute Cholecystitis and Positive Rheumatoid Factor Assay. *Cardiology.* 2001;95(3):170–171. doi: 10.1159/000047367.
43. Fox D.J., Grimm C., Curzen N.P. Raised Troponin T in Acute Cholecystitis. *J R Soc Med.* 2004;97(4):179. doi: 10.1258/jrsm.97.4.179.
44. Demarchi M.S., Regusci L., Fasolini F. Electrocardiographic Changes and False-Positive Troponin I in a Patient with Acute Cholecystitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2012;6(2):410–414. doi: 10.1159/000339965.
45. Meelu O.A., Baber U., Theodoropoulos K., Mennuni M.G., Kini A.S., Sharma S.K. Acute Cholecystitis and Myocardial Infarction: A Case Study with Coronary Involvement. *Clin Case Rep.* 2016;4(8):793–796. doi: 10.1002/ccr3.621.
46. Furuhashi M., Uno K., Satoh S., Hoshikawa K., Sakai E., Tsuchihashi K., Shimamoto K. Right Bundle Branch Block and Coved-Type ST-Segment Elevation Mimicked by Acute Cholecystitis. *Circ J.* 2003;67(9):802–804. doi: 10.1253/circj.67.802.
47. Franzen D., Jung S., Fatio R., Brunckhorst C.B. Complete Atrioventricular Block in a Patient with Acute Cholecystitis: A Case of Cardio-Biliary Reflex? *Eur J Emerg Med.* 2009;16(6):346–347. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32832baed8.
48. Aksay E., Ersel M., Kiyan S., Musalar E., Gungor H. Acute Coronary Syndrome Mimicked by Acute Cholecystitis. *Emerg Med Australas.* 2010;22(4):343–346. doi: 10.1111/j.1742-6723.2010.01291.x.
49. Patel N., Ariyaratnam A., Davies W., Harris A. Acute Cholecystitis Leading to Ischemic ECG Changes in a Patient with No Underlying Cardiac Disease. *JLS.* 2011;15(1):105–108. doi: 10.4293/108680811X13022985131534.
50. Banerjee S., Linder M.W., Singer I. False-Positive Troponin I in a Patient with Acute Cholecystitis and Positive Rheumatoid Factor Assay. *Cardiology.* 2001;95(3):170–171. doi: 10.1159/000047367.
51. Seewoody H., Griffin L. Trifascicular Block and a Raised Troponin T in Acute Cholecystitis. *QJM.* 2010;103(2):121–123. doi: 10.1093/qjmed/hcp156.
52. Ordway G.A., Longhurst J.C. Cardiovascular Reflexes Arising from the Gallbladder of the Cat. Effects of Capsaicin, Bradykinin, and Distension. *Circ Res.* 1983;52(1):26–35. doi: 10.1161/01.res.52.1.26.
53. Vacca G., Battaglia A., Grossini E., Mary D.A., Molinari C. Reflex Coronary Vasoconstriction Caused by Gallbladder Distension in Anesthetized Pigs. *Circulation.* 1996;94(9):2201–2209. doi: 10.1161/01.ci.94.9.2201.
54. Molinari C., Grossini E., Mary D.A., Vacca G. Effect of Distension of the Gallbladder on Plasma Renin Activity in Anesthetized Pigs. *Circulation.* 2000;101(21):2539–2545. doi: 10.1161/01.ci.101.21.2539.
55. Durning S.J., Nasir J.M., Sweet J.M., Cation L.J. Chest Pain and ST Segment Elevation Attributable to Cholecystitis: A Case Report and Review of the Literature. *Mil Med.* 2006;171(12):1255–1258. doi: 10.7205/milmed.171.12.1255.
56. Jolobe O. More on the Association of Acute Cholecystitis and Cardiovascular Disease. *QJM.* 2010;103(5):359. doi: 10.1093/qjmed/hcp198.
57. O'Reilly M.V., Krauthamer M.J. "Cope's Sign" and Reflex Bradycardia in Two Patients with Cholecystitis. *Br Med J.* 1971;2(5754):146. doi: 10.1136/bmj.2.5754.146.
58. Valentin M.D., Tulsyan N., Dolgin C. Recurrent Asystolic Cardiac Arrest and Laparoscopic Cholecystectomy: A Case Report and Review of the Literature. *JLS.* 2004;8(1):65–68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3015508/>.
59. Lau Y.M., Hui W.M., Lau C.P. Asystole Complicating Acalculous Cholecystitis, the "Cope's sign" revisited. *Int J Cardiol.* 2015;182:447–448. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.153.
60. Papakostantinou P.E., Asimakopoulou N.I., Kanoupakis E., Maragkoudakis S., Panagiotakis S., Gikas A. Cope's Sign and Complete Heart Block in a 78-Year-Old Patient with Biliary Colic. *Int Emerg Nurs.* 2018;37:3–5. doi: 10.1016/j.ienj.2017.10.002.
61. Kummerow K.L., Shelton J., Phillips S., Holzman M.D., Nealon W., Beck W., Sharp K., Poulouk B.K. Predicting Complicated Cholelithiasis. *J Surg Res.* 2012;177(1):70–74. doi: 10.1016/j.jss.2012.04.034.
62. Giallourakis C.C. Liver Complications in Patients with Congestive Heart Failure. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(4):244–246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977644/>.
63. Jolobe O.M. P. Congestive Heart Failure as a Differential Diagnosis of Cholangitis. *J Emerg Med.* 2018;54(6):878. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.10.036.
64. Ely R., Long B., Koyfman A. The Emergency Medicine-Focused Review of Cholangitis. *J Emerg Med.* 2018;54(1):64–72. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.06.039.
65. Ely R., Long B., Koyfman A. Congestive Heart Failure as a Differential Diagnosis of Cholangitis: Response. *J Emerg Med.* 2018;54(6):878–879. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.02.034.
66. Saito A., Shirai Y., Ohzeki H., Hayashi J., Eguchi S. Acute Acalculous Cholecystitis after Cardiovascular Surgery. *Surg Today.* 1997;27(10):907–909. doi: 10.1007/BF02388137.
67. Healy D.G., Veerasingam D., O'Connell P.R., Hurley J. Acute Acalculous Cholecystitis Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Ir J Med Sci.* 2004;173(3):160–161. doi: 10.1007/BF03167932.
68. Vasavan T., Ferraro E., Ibrahim E., Dixon P., Gorelik J., Williamson C. Heart and Bile Acids - Clinical Consequences of Altered Bile Acid Metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1345–1355. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.12.039.
69. Vetshev P.S., Nogtev P.V. Cholecystokardial Syndrome – A Myth or Reality. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2005;3(3):59–64. (In Russ.) Available at: http://doctorspb.ru/articles.php?cat_id=18&rowstart=90.

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Омский государственный медицинский университет; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; edego2001@mail.ru

Давыдов Евгений Леонардович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; devgenii@bk.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Internal Diseases and Outpatient Therapy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair for Hospital Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; edego2001@mail.ru

Evgeny L. Davydov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; devgenii@bk.ru

Инновационные методы реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах у пациентов после пневмонии COVID-19

Т.Л. Оленская, ORCID: 0000-0001-5637-0631, t_olen@tut.by

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; 210009, Республика Беларусь, Витебск, проспект Фрунзе, д. 27

Резюме

Введение. Один из важных вопросов в условиях инфекции COVID-19 – разработка инновационных форм работы с пациентами после перенесенных пневмоний на амбулаторном и домашнем этапах медицинской реабилитации.

Цель исследования: разработать дистанционную форму организации работы и изучить эффективность гипобарической барокамерной адаптации и Цитофлавина на амбулаторном и домашнем этапе медицинской реабилитации у пациентов после перенесенных пневмоний COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены 315 человек после перенесенной пневмонии COVID-19. Первую группу составили 160 человек, проходившие курс гипобарической барокамерной адаптации, средний возраст 53,5 (45,61) года. Вторая группа (50 человек) прошла курс приема таблеток Цитофлавина; 63,9 (60,5; 67,6) года. Третья группа (105 пациентов) прошла курс гипобарической барокамерной адаптации и прием Цитофлавина; 55,1 (45,7; 60,9) года.

Были проанализированы шкалы, характеризующие качество жизни и психологическое состояние пациентов до и после курса реабилитации и через 3 мес. после окончания курса.

Результаты и обсуждение. Применение одно- и двухкомпонентного курса способствовало повышению показателей шкалы оценки влияния травматического события, шкалы «Таблицы Шульце», самооценки шкалы качества жизни EQ-5. Полученные результаты статистически значимо отличались после курса реабилитации от исходных значений и сохранили свое отличие через 3 мес. наблюдений.

Выводы. Разработана и внедрена инновационная дистанционная форма работы на амбулаторном и домашнем этапах медицинской реабилитации – YouTube-проект «Поможем друг другу восстановиться после перенесенной пневмонии» (ПДДВГМУ). Показана устойчивая пролонгированная эффективность одно- и двухкомпонентного курса гипобарической барокамерной адаптации у пациентов после перенесенных пневмоний COVID-19 на амбулаторном и домашнем этапе медицинской реабилитации. Добавление Цитофлавина способствовало усилению реабилитационного эффекта гипобарической барокамерной адаптации. Полученные данные необходимо учитывать при разработке комплексных программ медицинской реабилитации пациентов после перенесенной пневмонии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, реабилитация, дистанционная реабилитация, гипобарическая барокамерная адаптация, цитофлавин

Благодарности. Автор выражает благодарность к.м.н., доценту, заведующей городским Центром гипобарической терапии и бароклиматической адаптации Витебской городской клинической больницы №1 Николаевой Алле Генриховне.

Для цитирования: Оленская Т.Л. Инновационные методы реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах у пациентов после пневмонии COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(4):220–229. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-220-229.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Innovative methods of rehabilitation at the outpatient and homestages in patients after pneumonia COVID-19

Tatsiana L. Alenskaya, ORCID: 0000-0001-5637-0631, t_olen@tut.by

Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University; 27, Frunze Ave., Vitebsk, 210009, Belarus

Abstract

Introduction. One of the important issues in the context of COVID-19 infection is the development of innovative forms of work with patients after pneumonia at the outpatient and home stages of medical rehabilitation.

Objective: to develop a remote form of work organization and to study the effectiveness of hypobaric altitude chamber adaptation and cytoflavin at the outpatient and home stages of medical rehabilitation in patients after pneumonia COVID-19.

Materials and methods. The study included 315 people after suffering from COVID-19 pneumonia. The first group consisted of 160 people who underwent a course of hypobaric altitude chamber adaptation, the average age of 53.5 (45,61) years. The second group (50 people) underwent a course of taking cytoflavin tablets; 63.9 (60.5; 67.6) years. The third group (105 patients) underwent a course of hypobaric chamber adaptation and cytoflavin administration; 55.1 (45.7; 60.9) years.

We analyzed the scales that characterize the quality of life and psychological state of patients before and after the rehabilitation course, and 3 months after the end of the course.

Results and discussion. The use of one- and two-component courses contributed to the improvement of the indicators of the traumatic event impact assessment scale, the Schulte Table scale, and the self-assessment of the EQ-5 quality of life scale. The results obtained were statistically significantly different after the course of rehabilitation from the initial values and retained their difference after three months of observation.

Conclusions. An innovative remote form of work at the outpatient and home stages of medical rehabilitation has been developed and implemented – the YouTube project “Let’s help each other recover from pneumonia” (PDDVSMU).

The stable prolonged effectiveness of a one- and two-component course of hypobaric altitude chamber adaptation in patients after COVID-19 pneumonia at the outpatient and home stages of medical rehabilitation is shown. The addition of cytoflavin enhanced the rehabilitation effect of hypobaric adaptation.

The data obtained should be taken into account when developing comprehensive programs for medical rehabilitation of patients after COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID-19, rehabilitation, remote rehabilitation, hypobaric altitude chamber adaptation, cytoflavin

Acknowledgements: The author expresses her gratitude to Alla G. Nikolaeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the City Center for Hypobaric Therapy and Baroclimatic Adaptation, Vitebsk City Clinical Hospital No. 1

For citation: Alenskaya T.L. Innovative methods of rehabilitation at the outpatient and home stages in patients after pneumonia COVID-19. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):220–229. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-220-229.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы распространения инфекции COVID-19 уже в течение года ставит перед специалистами здравоохранения всего мира задачи, связанные с определением основной терминологии в диагностике и основных симптомокомплексов, разработкой протоколов лечения, а также изучения эффективности методов реабилитации на различных этапах оказания медицинской помощи [1].

В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях лечения и реабилитации накапливаются и обсуждаются специалистами в режиме реального времени (Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10 (08.02.2021) Министерства здравоохранения Российской Федерации (<https://static-minzdrav.gov.ru>)).

По данным Г.Е. Ивановой, заболевание новой коронавирусной инфекцией, приводящее к нарушению функции всей кислород-транспортной системы – от наружных органов дыхания до систем органов, утилизирующих результаты аэробного и анаэробного окисления, – процесс постепенный, который требует длительного срока для восстановления всех нарушенных и компенсации утраченных функций.

По данным литературы, у пациентов с инфекцией COVID-19 описан синдром «тихой» гипоксии (“silent” hypoxia), характеризующийся тем, что у ряда пациентов был низкий уровень сатурации, который не сопровождался клиническими признаками дыхательной недостаточности. Это способствовало более позднему обращению пациента за специализированной медицинской помощью, а также требовало в последующем респираторной поддержки в период стационарного лечения [2].

Возникший недостаток кислорода у пациентов после перенесенной пневмонии COVID-19 привел в последую-

щем к энергетическому голоданию тканей, что лежит в основе всех нарушений, возникающих при гипоксии.

Другим важным фактором в условиях COVID-19 является тот факт, что большинство людей, лично пострадавших от коронавируса, переживут острое стрессовое расстройство, многие столкнутся с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР). У части пациентов, особенно у тех, кто отказался от психологической коррекции в процессе реабилитации, останется достаточно глубокий след от пережитого в виде затяжных тревожных расстройств, депрессивных эпизодов, невротических нарушений и личностных деформаций, психосоматизации, астенизации, что является частью «коронавирусного синдрома» [3].

В связи с этим для организации реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах актуальными стали клинические симптомы гипоксии и астенизации пациента (выраженная слабость, снижение концентрации внимания, изменение эмоционального фона, раздражительность, нарушение биоритмов сна и бодрствования, снижение активности при выполнении привычной работы и качества жизни пациента).

С учетом имеющегося клинического опыта и литературных данных для реабилитации пациентов с учетом эффекта гипоксии и симптомов астенизации могут быть использованы медикаментозный компонент антигипоксической поддержки сукцинатами, гипербарическая оксигенация, нормоксическая гипербаротерапия, гипобарическая барокамерная адаптация, психотерапия, рефлексотерапия, дыхательная гимнастика с удлиненным выдохом в щадящем и щадяще-тренирующем режиме (например, цигун), кинезиотейпирование [4–14].

При отсутствии нарушения утилизации кислорода и для создания его запаса, физически растворенного в крови и тканях, применяют метод гипербарической оксигенации (ГБО). В данном случае подается кислород

под повышенным давлением в одноместных установках. Данный метод ранее уже применялся при отравлении угарным газом и барбитуратами, при врожденных пороках сердца, а также во время операций на сухом сердце, т. е. в условиях временной остановки кровообращения и дыхания [5, 9].

Также может быть применена и нормоксическая гипербаротерапия, где лечение и реабилитация пациента осуществляется за счет кислородно-воздушной смеси с повышенным содержанием кислорода (до 30%) и небольшим повышенным давлением воздуха в специально создаваемых условиях в одноместной барокамере [5, 9].

В отличие от ГБО, в процессе реабилитации пациентов после перенесенной пневмонии COVID-19 для запуска ответной реакции организма на гипоксию, адаптационных резервов и повышения качества жизни рационально применять тренировку к гипоксии методом гипобарической барокамерной адаптации (ГБА) [5].

Тренировка к гипоксии должна включать комплекс мероприятий, зависящих от вида, стадии и степени гипоксии, а также от особенностей.

У пациентов, прошедших курс гипобаротерапии, снижается восприимчивость стрессовых факторов (страха, тревоги), повышается состояние спокойствия и уравновешенности. За счет активации лимбической системы и вилочковой железы – стабилизация иммунной защиты [5].

Адаптация к гипоксии активирует В-лимфоциты (концентрация интерлейкина-4 увеличивается) и процесс образования антител. Под влиянием адаптации восстанавливается содержание иммуноглобулинов М и G. Также регистрируется снижение циркулирующих иммунных комплексов [5].

В процессе адаптации к гипоксии увеличиваются функциональные возможности сердечно-сосудистой системы за счет увеличения коронарного русла и уровня миоглобина в сердце, что способствует стабилизации самочувствия и увеличению работоспособности [5].

С учетом сложности ситуации, связанной с инфекцией COVID-19, когда происходит напряжение всего организма, для реабилитации пациентов, помимо курса гипобарической терапии, может быть использован метод и фармакологической коррекции сукцинатами, позволяющий быстро мобилизовать ресурсы организма, повысить его устойчивость к гипоксии, уменьшить признаки астенизации. Препараты этой группы способствуют повышению утилизации кислорода тканями, вследствие чего они могут применяться при гипоксии любой природы [5, 6].

Одним из таких препаратов является Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»), в состав которого входят активные вещества: янтарная кислота (0,3 г), инозин (рибоксин, 0,05 г), никотинамид (0,025 г) и рибофлавин (0,005 г) [6–8, 11, 15, 16].

Янтарная кислота – эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, регулятор энергетического обмена, способствует повышению антитоксической функции печени, ускоряет выведение ксенобиотиков. Янтарная кислота также обладает иммуномодулирующим действием.

Помимо этого, установлено, что сукцинат участвует в стабилизации HIF и обеспечивает адаптацию организма к гипоксии.

Рибофлавин (витамин В2) является флавиновым коферментом, активирующим сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса.

Никотинамид (витамин РР), являясь амидом никотиновой кислоты, путем каскада биохимических реакций в клетках трансформируется в форму никотинамидадениндинуклеотида и его фосфата, активируя никотинамид-зависимые ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ.

Инозин является производным пурина и предшественником АТФ. Также обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса.

Таким образом, все компоненты препарата Цитофлавин являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание. Также Цитофлавин хорошо себя зарекомендовал при включении как в схемы терапии метаболических нарушений, развивающихся при цереброваскулярных нарушениях, астенического синдрома, в терапии когнитивных нарушений при токсических повреждениях мозга, так и для повышения работоспособности у спортсменов [8, 15].

Исходя из сказанного выше, актуальным является разработка дистанционных методов реабилитации пациентов на амбулаторном и домашнем этапах, а также изучение возможности применения гипобарической барокамерной адаптации и Цитофлавина на данных этапах в процессе реабилитации пациентов после перенесенных пневмоний, ассоциированных с инфекцией COVID-19.

Цель работы: разработать дистанционную форму организации работы и изучить эффективность гипобарической барокамерной адаптации и препарата Цитофлавин на амбулаторном и домашнем этапе медицинской реабилитации у пациентов после перенесенных пневмоний COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2020 г. по настоящее время работа кафедры медицинской реабилитации и физической культуры с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета организована по двум основным направлениям:

1. Медико-социальная профилактика развития и прогрессирования основных гериатрических синдромов у лиц старшего возраста по запросу Комитета по труду, занятости и социальной защите Витебского облисполкома.
2. Медицинская реабилитация пациентов разных возрастных групп после перенесенной инфекции COVID-19 на амбулаторном и домашнем этапах.

Для организации дистанционной формы амбулаторного и домашнего этапа медицинской реабилитации для пациентов после перенесенной пневмонии COVID-19 с 7 мая 2020 г. на YouTube-канале Витебского государственного медицинского университета в разделе кафе-

дры стартовал проект «ПДДВГМУ – «Поможем друг другу восстановиться после перенесенных пневмоний»¹.

Размещенные в свободном доступе видеоматериалы являются инновационной дистанционной формой организации медицинской реабилитации пациентов в условиях инфекции COVID-19 на домашнем и амбулаторных этапах и отражают основные аспекты восстановления:

- лечебное питание в период заболеваемости ОРВИ и после пневмоний, ассоциированных с инфекцией COVID-19;
- адаптированные комплексы физических упражнений с акцентом на дыхательную гимнастику в щадящем и тренирующем режиме с учетом «стоп-сигналов»;
- тренировки поддержания равновесия и сохранения координации в гимнастике с элементами цигун, йоги и ушу;
- рефлекторное воздействие с применением кинезиотейпирования и Су-джок-терапии,
- дозированная и скандинавская ходьба;
- психотерапия с мотивацией на выздоровление и психологической адаптацией;
- система долговременного ухода, восстановления и сохранения оптимального качества жизни людей старшего возраста.

При тесном взаимодействии сотрудников кафедры, как клиницистов, так и специалистов по физической культуре, разработаны и адаптированы, сняты, смонтированы и размещены на видео-сайте YouTube ВГМУ в разделе кафедры более 100 видеороликов. Ряд видеоматериалов был сопровожден сурдопереводом, выполненным специалистами школы-интерната для детей с нарушением слуха (Витебск). В качестве симуляционных пациентов выступили сотрудники кафедры.

Размещенные в свободном доступе видеоматериалы явились инновационной дистанционной формой организации медико-социальной реабилитации людей разных возрастных групп на домашнем и амбулаторных этапах и отражали основные аспекты восстановления.

Отдельно было выделено направление по вопросам восстановления и сохранения оптимального качества жизни пациентов старшего возраста¹. Для пациентов старшего возраста, у которых не было доступа к сети Интернет, разработанные комплексы были представлены на бумажном носителе и преданы через территориальные центры социального обслуживания населения.

Курс медицинской реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах за период май – сентябрь 2020 г. прошли 315 человек, из них 128 пациентов старше 60 лет.

Исследование носило открытый проспективный контролируемый характер. Дизайн исследования был утвержден на заседании кафедры медицинской реабилитации и физической культуры УЗ «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, протокол №16 от 4 апреля 2020 г.

Все обследуемые пациенты были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 160 человек, проходившие курс реабилитации на амбулаторном этапе, – ГБА. В группе

были 121 женщина и 39 мужчин, средний возраст 53,5 (45,61) года. Во время заболевания в стационаре 13 пациентов (10 женщин, 3 мужчин) получали кислородную поддержку, на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) были 2 мужчин.

Вторую группу, прошедших курс реабилитации на домашнем этапе, составили 50 человек, из них 37 женщин, 13 мужчин, средний возраст 63,9 (60,5; 67,6) года. Данная группа прошла однокомпонентный курс реабилитации – прием Цитофлавина.

Третью группу составили 105 пациентов, которые проходили реабилитацию на амбулаторном и домашнем этапах, состоящую из ГБА в сочетании с приемом Цитофлавина, из них 26 мужчин и 79 женщин, средний возраст пациентов – 55,1 (45,7; 60,9) года.

Отбор в третью группу осуществлялся с учетом тяжелого течения пневмонии в анамнезе, наличия выраженной остаточной клинической симптоматики, полученных результатов психологического тестирования, теста Шульте, анкеты EQ-5D.

Время от начала заболевания до курса составило от 60 до 90–120 дней нахождения на больничном листе. В период лечения в стационаре находились на ИВЛ 2 мужчин; 15 пациентов (10 женщин, 5 мужчин) получали кислородную поддержку от пяти до семи дней.

На амбулаторном этапе реабилитацию осуществляли методом ГБА в нашей модификации на базе городского центра гипобарической терапии и бароклиматической адаптации УЗ «Витебская городская клиническая больница №1» (Витебск). Относительное противопоказание к курсу ГБА – возраст старше 65 лет [4, 5].

Курс ГБА проходил в многоместной барокамере «УРАЛ-АНТАРЕС» на 15 посадочных мест, время процедуры составило 90 мин (*рис.*). Данная барокамера является единственной установкой в Республике Беларусь. Основные ее параметры: длина – 9 м, диаметр – 3 м, вес – 16000 кг, объем лечебного отсека – 51 м, количество посадочных мест – до 15 человек, максимальная высота подъема – 10000 м.

В барокамере искусственно моделируются климатические условия горной местности, где главным действующим фактором является снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе [4, 5].

В отличие от стандартного 20-дневного курса с подъемом на высоту 3500 м, для пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, проводили ступенчатые подъемы на высоту до 2500 м над уровнем моря в течение 10 дней [4, 5].

В первый день осуществляли подъем на высоту 1500 м над уровнем моря, во второй – 2000 м над уровнем моря, в третий и все последующие дни – на высоту 2500 м над уровнем моря.

Пациенты второй группы по результатам обследования и с учетом остаточной клинической симптоматики на домашнем этапе реабилитации прошли однокомпонентный медикаментозный курс препаратом Цитофлавин

¹ Режим доступа: https://www.youtube.com/watch?v=u13H1wScMg&list=PLxTUospgrUAHdSw_kYuR1Q59Ruo42gzx5.

согласно медицинскому применению по показанию: в комплексной терапии неврастении (повышенная раздражительность, утомляемость, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению). Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») назначали по 2 таблетки 2 раза в день до еды (с интервалом 8–10 ч).

Пациентам третьей группы с первого дня амбулаторного курса ГБА назначали по 2 таблетки препарата Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») 2 раза в день до еды (с интервалом 8–10 ч). В дальнейшем прием Цитофлавина пациенты продолжали на домашнем этапе медицинской реабилитации. Общая продолжительность курса приема Цитофлавина составила 25 дней.

Все пациенты дали письменное информационное согласие на русском языке как на проведение обследования, так и на курс ГБА и прием препарата Цитофлавин.

До и после курса реабилитации проведена оценка общего состояния по следующим шкалам и методам: оценка качества жизни по опроснику EQ-5D, состоящая из индекса активности и визуальной шкалы самооценки здоровья; шкала оценки влияния травматического события [17–19].

Обследование пациентов 1-й и 3-й групп осуществляли перед первым сеансом ГБА, через 10 дней после курса реабилитации и через 3 мес. наблюдения после окончания цикла амбулаторного и домашнего этапа реабилитации (сентябрь–ноябрь 2020 г.).

Пациентов 2-й группы, проходивших курс реабилитации на домашнем этапе, обследовали перед началом приема Цитофлавина, через 1 мес. и через 3 мес. наблюдений (сентябрь–ноябрь 2020 г.).

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2003), STATGRAFICS (2007), Statistica 10.0.

Для описания количественных показателей оценивали медиану, интерквартильный размах (Me, H, L).

● **Рисунок.** Многоместная барокамера «УРАЛ-АНТАРЕС» на 15 посадочных мест городского Центра гипобарической терапии и бароклиматической адаптации (Витебск, Беларусь)

● **Figure.** URAL-ANTARES multi-seater pressure chamber for 15 seats in the City Center for Hypobaric Therapy and Baroclimatic Adaptation (Vitebsk, Belarus)



Статистический анализ результатов начинали с проверки на нормальность распределения методом Колмогорова – Смирнова. При выявлении признаков отличия распределения от нормального применяли непараметрические методы статистического анализа. Для оценки равенства дисперсий использовали метод Зигеля – Тьюки. При неравенстве дисперсий для дальнейшего анализа двух независимых выборок применяли двухвыборочный критерий Уилкоксона (W). Различия считали достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из важных факторов инфекции COVID-19 является высокая психологическая травматизация пациента и развитие посттравматического стрессорного расстройства.

Результаты анкетирования с заполнением шкалы оценки влияния травматического события у обследованных пациентов после перенесенной пневмонии COVID-19 выявили присутствие симптомов посттравматического стрессового расстройства до начала курса реабилитации. Динамика показателей шкалы оценки влияния травматического события представлена в *табл. 1*.

Статистически достоверная динамика показателей в сторону уменьшения после курса реабилитации отмечена в пунктах вторжение, возбудимость, интегральный показатель. Также у пациентов, прошедших курс ГБА и Цитофлавин, были статистически достоверные изменения по отношению к исходным по этим же пунктам после окончания курса и через 3 мес.

При изучении данных были отмечены статически достоверно выше показатели интегрального показателя шкалы оценки влияния травматического события в 3-й группе обследуемых пациентов ($p < 0,05$).

При анализе результатов выявлено статистически значимое снижение интегрального показателя после курса реабилитации в изучаемых группах, которое сохранилось и через 3 мес. после реабилитации. Однако динамика снижения в 3-й группе носила более выраженный характер.

Отдельно был проведен анализ результатов данных шкалы влияния травматического события у пациентов, получавших респираторную поддержку в острой фазе заболевания в условиях стационарного лечения.

В изучаемой подгруппе пациентов была статистически достоверная динамика показателей в сторону уменьшения после курса реабилитации, отмечена в пунктах вторжение, возбудимость, интегральный показатель.

В данной подгруппе интегральный показатель был статистически значимо выше исходно в группе ГБА и Цитофлавина ($p < 0,05$).

Для оценки объема динамического внимания, концентрации внимания и астенизации использовали таблицы Шульте.

В изучаемых трех группах пациентов, прошедших курс реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах, отмечалось статистически значимое улучшение объема динамического внимания, восприимчивости зрительной информации и сохранение результата через 3 мес. (*табл. 3*).

- **Таблица 1.** Шкала оценки влияния травматического события до, после курса реабилитации и через 3 мес. наблюдения
 ● **Table 1.** Impact of Event Scale before, after the rehabilitation course and after 3-month follow-up period

Показатели (баллы)	Вторжение			Избегание		
	до	после	3 мес.	до	после	3 мес.
ГБА (n = 160)	9,2 [4,5; 16,2]	7,3* [3,7; 13,5]	7,2* [3,9; 13,1]	11,8 [4,7; 18,4]	10,2 [3,7; 16,9]	10,1 [4,1; 16,2]
Цитофлавин (n = 50)	8,5 [4,2; 15,7]	6,9* [2,5; 12,0]	6,8* [3,9; 11,9]	11,0 [4,7; 12,0]	10,9 [3,9; 17,8]	10,7 [4,5; 17,3]
ГБА + Цитофлавин (n = 105)	13,1 [8,1; 19,0]	10,0* [6,1; 15,0]	9,7* [7,2; 14,2]	13,6 [11,0; 19,5]	12,9 [8,2; 21,1]	12,7 [8,0; 20,4]
Показатели (баллы)	Возбудимость			Интегральный показатель		
	до	после	3 мес.	до	после	3 мес.
ГБА (n = 160)	6,8 [2,3; 12,0]	4,9* [1,7; 9,7]	4,3* [2,2; 9,0]	28,5 [12,1; 45,9]	22,7* [9,4; 35,6]	24,6* [10,1; 36,9]
Цитофлавин (n = 50)	6,3 [2,6; 10,9]	4,7* [1,9; 8,9]	4,5* [2,7; 9,2]	31,5 [11,7; 46,9]	24,9 [9,2; 37,9]	24,1 [9,7; 35,9]
ГБА + Цитофлавин (n = 105)	13,9 [9,2; 27,3]	8,7* [6,1; 18,2]	8,9* [5,7; 19,2]	53,6 [32,9; 61,7]	38,1* [14,1; 53,4]	39,8* [17,9; 55,4]

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

- **Таблица 2.** Шкала оценки влияния травматического события у пациентов, находившихся на респираторной поддержке в остром периоде, до и после курса реабилитации (Me, H, L)
 ● **Table 2.** Impact of Event Scale in patients receiving breathing support in the acute period, before and after the rehabilitation course (Me, H, L)

Показатели (баллы)	Вторжение			Избегание		
	до	после	3 мес.	до	после	3 мес.
ГБА (n = 15)	10,6 [5,1; 18,2]	7,5* [4,2; 14,5]	7,1* [4,3; 13,5]	11,7 [6,2; 14,3]	10,3 [4,5; 13,7]	10,3 [4,5; 13,7]
ГБА + Цитофлавин (n = 17)	13,8 [8,1; 18,9]	11,0* [6,2; 14,0]	10,7* [6,0; 13,5]	13,9 [10,9; 19,0]	12,8 [9,1; 17,3]	12,6 [8,7; 17,4]
Показатели (баллы)	Возбудимость			Интегральный показатель		
	до	после	3 мес.	до	после	3 мес.
ГБА (n = 15)	6,3 [2,4; 12,3]	5,0* [2,7; 11,4]	4,6* [2,6; 11,0]	28,9 [12,0; 42,5]	22,7* [10,2; 36,3]	22,4* [10,0; 36,0]
ГБА + Цитофлавин (n = 17)	13,7 [9,1; 25,3]	9,7* [6,4; 19,2]	8,5* [6,9; 17,9]	57,9 [32,9; 67,8]	42,8* [17,2; 51,6]	41,8* [16,6; 50,9]

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

- **Таблица 3.** Показатели теста «Таблицы Шульте» до, после курса реабилитации и через 3 мес. наблюдений
 ● **Table 3.** Results of the Schulte table test before, after the rehabilitation course and after 3-month follow-up period

Группы	До курса, с	После курса, с	3 мес., с	W/p после курса	W/p 3 мес.
ГБА (n = 160)	41,3 [33,0; 52,0]	37,8 [32,8; 44,5]	35,7 [30,8; 41,5]	3904,0/0,04*	3749,1/0,04*
Цитофлавин (n = 50)	45,6 [32,3; 51,7]	39,7 [30,2; 45,8]	38,6 [30,9; 41,9]	949,0/0,04*	974,1/0,04*
ГБА + Цитофлавин (n = 105)	61 [38,2; 65]	39,3 [21,9; 51,4]	34,1 [20,3; 48,2]	2863,0/0,03*	2769,0/0,02*

Примечания: * – $p < 0,05$; W – критерий Уилкоксона.

При сравнении групп между собой статистически значимо объем динамического влияния в третьей группе был выше исходно ($W = 3759,5$; $p = 0,001$) и после курса наблюдения ($W = 3898,7$; $p = 0,003$) по сравнению с данными пациентов первой и второй групп.

Отдельно была проведена анализ результатов данных теста «Таблицы Шульте» у пациентов, получавших респираторную поддержку в острой фазе заболевания в условиях стационарного лечения.

В обеих подгруппах, прошедших курс реабилитации, отмечается улучшение восприимчивости зрительной информации (табл. 4).

При сравнении групп между собой статистически достоверно после ГБА фокусировка внимания выше у подгруппы пациентов, принимавших дополнительно Цитофлавин ($W = 129,7$; $p = 0,003$).

При сравнении исходных показателей в обеих группах получена статистически достоверная разница ($W = 599,0$; $p = 0,05$), которая отсутствует после курса реабилитации ($W = 598,0$; $p = 0,068$).

При оценке опросника качества жизни EQ-5D показатели визуальной аналоговой шкалы самооценки здоровья статистически значимо не изменились в период прохождения курса ГБА и Цитофлавина на амбулаторном и домашнем этапах реабилитации (табл. 5).

У обследуемых пациентов трех групп показатели визуальной аналоговой шкалы самооценки здоровья статистически значимо стали выше при анкетировании через 3 мес. по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Отдельно был проведен анализ результатов данных теста визуальной аналоговой шкалы самооценки здоро-

вья опросника качества жизни EQ-5D у пациентов, получавших респираторную поддержку в острой фазе заболевания в условиях стационарного лечения.

Оценка состояния самими пациентами показала возрастающую положительную самооценку самочувствия в обеих группах (табл. 6).

Улучшение самочувствия после сочетанного курса ГБА и приема таблеток Цитофлавина статистически достоверно выше, чем у лиц, которые только проходили ГБА ($W = 137,5$; $p = 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На амбулаторном и домашнем этапах медицинской реабилитации свою эффективность показал разработанный YouTube-проект «Поможем друг другу восстановиться после перенесенных пневмоний» (ПДДВГМУ), доступный как врачам для применения в работе, так и пациентам в процессе восстановления.

Наши результаты показали, что более 30% обследованных пациентов после перенесенной пневмонии COVID-19 имели признаки посттравматического стрессового расстройства, а также признаки астенизации, последствий влияния «скрытой» гипоксии, проявляющиеся в снижении концентрации внимания и качества жизни.

Полученные данные шкалы оценки влияния травматического события у пациентов, находившихся на респираторной поддержке в остром периоде заболевания, статистически значимо не различались с результатами общей группы, что требует дальнейшего изучения и анализа.

● **Таблица 4.** Показатели таблиц Шульте у пациентов, находившихся на респираторной поддержке, в остром периоде, до, после курса реабилитации и через 3 мес. наблюдений

● **Table 4.** Results of the Schulte table test in patients receiving breathing support in the acute period, before, after the rehabilitation course and after 3-month follow-up period

Группы	До курса, с	После курса, с	3 мес., с	W/p после курса	W/p 3 мес.
ГБА (n = 15)	50,4 [43,6; 59,1]	41,5 [36,8; 48,5]	40,7 [36,8; 48,5]	214,0/0,04*	227,0/0,03*
ГБА + Цитофлавин (n = 17)	65,9 [39,9; 69,7]	47,2 [31,9; 57,7]	45,1 [32,8; 55,1]	29,5/0,003*	35,7/0,003*

Примечания: * - $p < 0,05$; W – критерий Уилкоксона.

● **Таблица 5.** Шкала EQ-5D. Визуальная аналоговая шкала самооценки здоровья до, после курса реабилитации и через 3 мес. наблюдений

● **Table 5.** EQ-5D scale. Visual analogue scale of self-assessment of health before, after a course of rehabilitation and after 3-month follow-up period

Группы	До курса, мм	После курса, мм	3 мес., мм	W/p	W/p 3 мес.
ГБА (n=160)	72,0 [61,0; 80,4]	75,0 [67,0; 81,0]	80,0 [71,0; 89,0]	32441,7 $p < 0,0001$ *	31345,2 $p < 0,0001$ *
Цитофлавин (n=50)	70,1 [56; 75]	78,0 [67; 87]	81,0 [70; 92]	1594/0,04	1649/0,04
ГБА + Цитофлавин (n = 105)	68,0 [58,0; 79,0]	80,1 [67,2; 84,0]	85,0 [72,0; 90,0]	1811,0 0,001*	1745,0 0,001*

Примечания: * - $p < 0,05$; W – критерий Уилкоксона.

● **Таблица 6.** Шкала EQ-5D. Визуальная аналоговая шкала самооценки здоровья у пациентов, находившихся на респираторной поддержке, в остром периоде, до, после курса реабилитации и через 3 мес. наблюдений

● **Table 6.** EQ-5D scale. Visual analogue self-assessment scale in patients receiving breathing support in the acute period, before, after the rehabilitation course and after 3-month follow-up period

Группы	До курса, мм	После курса, мм	3 мес., мм	W/p	W/p 3 мес.
ГБА (n = 15)	70,0 [60,0; 80,0]	75,0 [65,0; 80,0]	80,0 [69,0; 85,0]	114,0 0,04*	127,0 0,03
ГБА + Цитофлавин (n = 17)	70,0 [60,0; 80,0]	80,0 [65,0; 80,0]	85,0 [70,0; 87,0]	37,0 0,03*	34,0 0,01*

Примечания: * - $p < 0,05$; W – критерий Уилкоксона

Пациенты, которые в анкете не указали на вероятные признаки астенизации и посттравматического стрессорного расстройства, на наш взгляд, проявляли эйфорический или анозогнозический тип реакции. Отсутствие должной психокоррекции в процессе реабилитации может привести в будущем к росту психосоматических заболеваний.

Генез постлевирусной астении остается неясным, это может быть как прямым вирусным повреждением ЦНС, так и результатом тканевой гипоксии или интоксикации. Учитывая высокую эффективность ГБА в реабилитации пациентов после COVID-19-инфекции, можно предположить значимую роль тканевой гипоксии в развитии постлевирусных состояний.

ГБА давно зарекомендовала себя в клинической практике [4, 5, 9].

В процессе адаптации к гипоксии развивается увеличение мощности систем захвата и транспорта кислорода, увеличение сопротивляемости стрессу, повышение клеточного и гуморального иммунитета, увеличение активности антиоксидантных систем.

В течение курса ГБА срабатывают следующие приспособительные механизмы:

1) механизмы активизации способствуют достаточно-му поступлению кислорода в организм: гипервентиляция, гиперфункция сердца, полицитемия, увеличение кислородной емкости крови;

2) механизмы, активизирующие достаточное поступление кислорода к мозгу, сердцу и другим жизненно важным органам: расширение артерий и капилляров и уменьшение диффузного расстояния для кислорода между капиллярной стенкой и митохондриями клеток, увеличение способности клеток утилизировать кислород вследствие роста концентрации миоглобина;

3) увеличение способности клеток и тканей утилизировать кислород из крови и образовывать АТФ: увеличение количества митохондрий на единицу массы клетки, увеличение сродства конечного фермента дыхательной цепи цитохромоксидазы к кислороду, увеличение степени сопряжения окисления с фосфорилированием;

4) увеличение восстановления АТФ за счет активации расщепления глюкозы;

5) воздействие гипоксией на индуцированный фактор (HIF). HIF – это транскрипционный гетеродимер, активирующий широкий спектр генов и позволяющий

адаптироваться организму к условиям с пониженным содержанием кислорода. Оценить клинически адаптацию косвенно можно, используя тест Шульте и шкалу самооценки здоровья, что и наблюдается в наших результатах.

В процессе стабилизации HIF, помимо гипоксии, важным участником является сукцинат. Присутствующий в составе инозин также активизирует HIF через аденозиновые рецепторы A, 2A и A3. Также следует упомянуть и рецепторные эффекты препарата Цитофлавин, реализуемые через рецепторы GPR91, которые представлены почти во всех тканях организма. Их активация вызывает многообразные эффекты: увеличение ростовых факторов, усиление гемопоэза.

Этим можно объяснить более выраженную эффективность в группе реабилитации ГБА + Цитофлавин на амбулаторном и домашнем этапах [4, 5, 8, 12, 15].

Сочетание ГБА и Цитофлавина позволяет максимально активизировать резервы организма в условиях гипоксии и стимулировать основной обмен. Это создает условия для восстановления, что проявляется в виде стойкой коррекции когнитивных нарушений, нивелирования психоэмоциональных расстройств и улучшения самооценки здоровья.

На основании вышеуказанных данных на амбулаторном этапе показана значимость адаптированного курса ГБА, эффективность которого продолжает нарастать в течение месяца и может сохранять эффект до 6 мес. после прохождения курса. На домашнем этапе реабилитации показана эффективность предложенного курса препарата Цитофлавин. Результат клинически значимо проявился после окончания 25-дневного курса лечения и сохранился в течение 3 мес. Наиболее патогенетически обоснованным и эффективным явилось применение двухкомпонентной схемы реабилитации курсом ГБА и приемом препарата Цитофлавин в реабилитации пациентов после COVID-19 на амбулаторном и домашнем этапах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и внедрена инновационная дистанционная форма организации работы на амбулаторном и домашнем этапах медицинской реабилитации – YouTube-проект «Поможем друг другу восстановиться после перенесенной пневмонии» (ПДДВГМУ).

Показана эффективность адаптированного курса ГБА на амбулаторном этапе, предложенного курса препарата Цитофлавин на домашнем этапе медицинской реабилитации.

Показано, что назначение препарата Цитофлавин способствовало усилению эффекта ГБА у пациентов после перенесенных пневмоний COVID-19 на амбулаторном и домашнем этапе медицинской реабилитации.

После одно- и двухкомпонентного курсов реабилитации статистически значимо улучшились показатели

шкалы оценки влияния травматического события, шкалы Шульте, шкалы качества жизни EQ-5.

Препарат Цитофлавин рационально включать в комплексную программу реабилитации с учетом клинической симптоматики пациентов.

Повторный курс назначения Цитофлавина может быть рекомендован для реабилитации после инфекции COVID-19 через 3 мес., а ГБА – через 6 мес.



Поступила / Received 24.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2021

Принята в печать / Accepted 10.03.2021

Список литературы

- Смычек В.Б., Львова Н.Л., Казакевич Д.С., Козлова С.В., Волотовская А.В., Сикорская И.С. *Медицинская реабилитация пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией Covid-19*. Минск: Молпресс; 2020. 92 с.
- Luks A.M., Swenson E.R. Pulse Oximetry for Monitoring Patients with COVID-19 at Home. Potential Pitfalls and Practical Guidance. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1040–1046. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-418FR.
- Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. «Коронавирусный синдром»: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. *ПМЖ*. 2020;(9):18–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Koronavirusnyy_sindrom_profilaktika_psihotravmy_vyzvannoy_COVID-19/#ixzz6plvd1jR9.
- Николаева А.Г., Оленская Т.Л., Соболева Л.В., Арбатская И.В., Драгун О.В. Гипобарическая адаптация в реабилитации пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014;13(1):63–70. Режим доступа: https://vestnik.vsmu.by/downloads/2014/1/2014_13_1_63-69.pdf.
- Николаева А.Г. *Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте*. Витебск: ВГМУ; 2015. 150 с.
- Кондратьев А.Н., Александрович Ю.С., Дрягина Н.В., Лестева Н.А., Ризаханов Д.М., Ценципер Л.М. *Методика двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации больных с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19*. СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада; 2020. 24 с.
- Никонов В.В., Чернов А.Л., Феськов А.Э. Использование цитофлавина в медикаментозной профилактике горной болезни. *Медицина неотложных состояний*. 2010;(4):15. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13542>.
- Ганapolский В.П., Матыцин В.О., Гринчук С.С., Ятманов А.Н., Лопатина В.Ф., Заплутанов В.А. Возможности и перспективы применения цитофлавина для повышения резервов адаптации специалистов, работающих в горных условиях. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(5–6):49–53. doi: 10.24411/0235-2990-2019-100031.
- Степанюк А.А., Пикиреня И.И., Мигаль Т.Ф. Гипербарическая оксигенация и гипобарическая адаптация – немедикаментозные методы лечения и профилактики. *Медицина*. 2010;(1):44–46.
- Пономаренко Г.Н. *Физическая и реабилитационная медицина: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 680 с.
- Заплутанов В.А. *Цитофлавин: сборник научных статей, опубликованных в периодической печати в 2006–2007 гг.* СПб.: Тактик-Студио; 2008. 168 с.
- Irrázaval S., Allard C., Campodónico J., Pérez D., Strobel P., Vázquez L. et al. Oxidative stress in acute hypobaric hypoxia. *High Alt Med Biol*. 2017;18(2):128–164. doi: 10.1089/ham.2016.0119.
- Stovell M.G., Mada M.O., Helmy A., Carpenter T.A., Thelin E.P., Yan J.L. et al. The effect of succinate on brain NADH/NAD⁺ redox state and high energy phosphate metabolism in acute traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2018;8(1):11140. doi: 10.1038/s41598-018-29255-3.
- Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784.
- Ключева Е.Г. *Применение препарата Цитофлавин в неврологии*. СПб.: Тактик-Студио; 2008. 23 с. Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a210302.htm>.
- Lee S.H., Shin H.S., Park H.Y., Kim J.L., Lee J.J., Lee H. et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. *Psychiatry Invest*. 2019;16(1):59–64. doi: 10.30773/pi.2018.10.22.3.
- Андреева М.Т., Караваева Т.А. Выявление и характеристики посттравматического стрессового расстройства у пациентов с рассеянным склерозом. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;(3):50–57. doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-50-57.
- Оленская Т.Л., Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Султанова С.С., Поляков В.И. и др. Применение диагностических шкал у находящихся на надомном обслуживании сердечно-сосудистых больных с позиций гериатрических синдромов. *Успехи геронтологии*. 2014;27(4):645–650. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22809370>.
- Bartoszewski R., Moszyńska A., Serocki M., Cabaj A., Polten A., Ochocka R. et al. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J*. 2019;33(7):7929–7941. doi: 10.1096/fj.201802650RR.

References

- Smychek V.B., Lvova N.L., Kazakevich D.S., Kozlova S.V., Volotovskaya A.V., Sikorskaya I.S. *Medical rehabilitation of patients with pneumonia caused by Covid-19 infection*. Minsk: Molpress; 2020. 92 p. (In Russ.)
- Luks A.M., Swenson E.R. Pulse Oximetry for Monitoring Patients with COVID-19 at Home. Potential Pitfalls and Practical Guidance. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1040–1046. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-418FR.
- Solovyova N.V., Makarova E.V., Kichuk I.V. "Coronavirus syndrome": prevention of psychotrauma caused by COVID-19. *RMZh = RMJ*. 2020;(9):18–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Koronavirusnyy_sindrom_profilaktika_psihotravmy_vyzvannoy_COVID-19/#ixzz6plvd1jR9.
- Nikolaeva A.G., Alenskaya T.L., Soboleva L.V., Arbatskaya I.V., Dragun O.V. Hypobaric adaptation in the rehabilitation of patients with bronchial asthma and chronic bronchitis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2014;13(1):63–70. (In Russ.) Available at: https://vestnik.vsmu.by/downloads/2014/1/2014_13_1_63-69.pdf.
- Nikolaeva A.G. *The use of adaptation to hypoxia in medicine and sport*. Vitebsk: VSMU; 2015. 150 p. (In Russ.)
- Kondratiev A.N., Aleksandrovich Yu.S., Dryagina N.V., Lesteva N.A., Rizaikhanov D.M., Tsentsiper L.M. *Method of two-component model of neurovegetative and metabolic stabilization of patients with complicated course of coronavirus infection COVID-19*. St. Petersburg: Association of Anesthesiologists and Resuscitators of the North-West; 2020. 24 p. (In Russ.)
- Nikonov V.V., Chernov A.L., Feskov A.E. The use of cytoflavin in the drug prevention of mountain sickness. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2010;(4):15. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13542>.
- Ganapolskiy V.P., Matysyn V.O., Grinchuk S.S., Yatmanov A.N., Lopatina V.F., Zaplutanov V.A. Opportunities and Perspectives of the Use of Cytoflavin for Increasing the Adaptational Reserves of Experts Working in the Mountain Conditions. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5–6):49–53. (In Russ.) doi: 10.24411/0235-2990-2019-100031.

9. Stepanyuk A.A., Pikirenya I.I., Migal' T.F. Hyperbaric oxygenation and hypobaric adaptation – non-drug methods of treatment and prevention. *Meditsina = Medicine*. 2010;(1):44–46. (In Russ.)
10. Ponomarenko G.N. *Physical and rehabilitation medicine: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 680 p. (In Russ.)
11. Zaplutanov V.A. *Cytoflavin. Collection of scientific articles published in periodicals in 2006–2007*. St. Petersburg: Taktik-Studio; 2008. 168 p. (In Russ.)
12. Irrarázaval S., Allard C., Campodónico J., Pérez D., Strobel P., Vásquez L. et al. Oxidative stress in acute hypobaric hypoxia. *High Alt Med Biol*. 2017;18(2):128–164. doi: 10.1089/ham.2016.0119.
13. Stovell M.G., Mada M.O., Helmy A., Carpenter T.A., Thelin E.P., Yan J.L. et al. The effect of succinate on brain NADH/NAD⁺ redox state and high energy phosphate metabolism in acute traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2018;8(1):11140. doi: 10.1038/s41598-018-29255-3.
14. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784.
15. Klocheva E.G. *Application of the drug Cytoflavin in neurology*. St/ Petersburg: Taktik-Studio; 2008. 23 p. (In Russ.) Available at <http://medi.ru/doc/a210302.htm>.
16. Lee S.H., Shin H.S., Park H.Y., Kim J.L., Lee J.J., Lee H. et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. *Psychiatry Investig*. 2019;16(1):59–64. doi: 10.30773/pi.2018.10.22.3.
17. Andreeva M.T., Karavaeva T.A. Identification and characteristics of post-traumatic stress disorder in patients with multiple sclerosis. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;(3):50–57. (In Russ.) doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-50-57.
18. Alenskaya T.L., Prashchayeu K.I., Il'inski A.N., Krivetskij V.V., Sultanova S.S., Poliakov V.I. et al. Assessment of diagnostic scales in cardiovascular patients being at home social service from the position of geriatric syndromes. *Uspekhi gerontologii = Achievements of Gerontology*. 2014;27(4):645–650. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22809370>.
19. Bartoszewski R., Moszyńska A., Serocki M., Cabaj A., Polten A., Ochocka R. et al. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J*. 2019;33(7):7929–7941. doi: 10.1096/fj.201802650RR.

Информация об авторе:

Оленская Татьяна Леонидовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской реабилитации и физической культуры с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; 210009, Республика Беларусь, Витебск, проспект Фрунзе, д. 27; t_olen@tut.by

Information about the author:

Tatsiana L. Alenskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Medical Rehabilitation and Physical Culture Chair; Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University; 27, Frunze Ave., Vitebsk, 210009, Belarus; t_olen@tut.by

Перименопаузальный период и нарушения настроения

Н.В. Пизова¹, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Н.А. Пизов^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3009-3020, pizov.n.a@gmail.com

А.В. Пизов², ORCID: 0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Резюме

Статья посвящена возможностям коррекции психоневрологических нарушений в перименопаузе – состоянии, связанном с прекращением у женщины менструации и снижением уровня стероидных гормонов яичников (эстрогена и прогестерона) из-за потери фолликулярной массы яичников. Известно, что биологические и эндокринные изменения в этот период часто сопровождаются вегетативными симптомами.

В перименопаузе женщины могут испытывать такие симптомы, как приливы и ночная потливость, бессонница, сухость влагалища, расстройства настроения и т. д. Хотя большинство симптомов не опасны для жизни, они могут оказывать негативное влияние на качество жизни, физическое и психическое здоровье женщин в перименопаузе.

В период менопаузы женщины подвержены более высокому риску развития депрессии, стресса, беспокойства и эмоционального расстройства. Кроме того, во время перименопаузы у женщин наблюдаются не только депрессивные симптомы, но и когнитивные нарушения, которые могут быть связаны с изменениями гормонального фона.

Лекарственные препараты, которые применяются в терапии нарушений настроения, воздействуют на различные нейротрансмиттеры, в частности на серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК).

Одним из препаратов из группы производных бензодиазепина является тофизопам, впервые разработанный в Венгрии и продаваемый в ряде европейских стран под названием Грандаксин. Препарат показан для лечения невротических и соматических расстройств, связанных с напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, отсутствием энергии и мотивации, апатии, утомляемости, подавленного настроения и алкогольного абстинентного синдрома, в т. ч. в период перименопаузы. Тофизопам обладает хорошей анксиолитической активностью, не оказывая заметных седативных, противосудорожных, амнестических или миорелаксантных эффектов.

Ключевые слова: перименопауза, психоневрологические нарушения, нарушения настроения, депрессия, стресс, гормональный фон, тофизопам

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Перименопаузальный период и нарушения настроения. *Медицинский совет.* 2021;(4):230–239. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-230-239.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Perimenopausal period and mood disorders

Nataliia V. Pizova¹, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3009-3020, pizov.n.a@gmail.com

Aleksandr V. Pizov², ORCID: 0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

The article is devoted to the possibilities of correction of neuropsychiatric disorders in perimenopause, a condition associated with the cessation of menstruation in a woman and a decrease in the level of ovarian steroid hormones (estrogen and progesterone) due to the loss of the ovarian follicular mass. It is known that biological and endocrine changes during this period are often accompanied by autonomic symptoms.

In perimenopause, women may experience symptoms such as hot flashes and night sweats, insomnia, vaginal dryness, mood disorders, etc. Although most symptoms are not life-threatening, they can have a negative impact on the quality of life, physical and mental health of perimenopausal women.

During menopause, women are at higher risk of developing depression, stress, anxiety and emotional disorders. In addition, during perimenopause, women experience not only depressive symptoms but also cognitive impairment, which may be related to changes in hormonal background.

Drugs that are used in the treatment of mood disorders affect different neurotransmitters, in particular serotonin, norepinephrine and gamma-aminobutyric acid (GABA).

One of the benzodiazepine derivatives is Tofisopam, first developed in Hungary and marketed in a number of European countries under the name Grandaxin. It is indicated for the treatment of neurotic and somatic disorders associated with tension, anxiety, autonomic disorders, lack of energy and motivation, apathy, fatigue, depressed mood and alcohol withdrawal syndrome, including during perimenopause. Tofisopam has good anxiolytic activity with no observable sedative, anticonvulsant, amnestic or muscle relaxant effects.

Keywords: perimenopause, neuropsychiatric disorders, mood disorders, depression, stress, hormonal background, tofisopam

For citation: Pizova N.V., Pizov N.A., Pizov A.V. Perimenopausal period and mood disorders. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):230–239. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-230-239.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Перименопаузальный период относится к переходному этапу до и после менопаузы, во время которого у женщин происходят биологические и эндокринные изменения [1]. Согласно исследованию, проведенному в январе 2002 г., примерно 36 млн женщин в США находятся в постменопаузальной фазе жизни. К 2020 г. размер этой группы оценивается в 45,9 млн. Естественная менопауза в среднем наступает в возрасте 51,4 года (с 40 до 58 лет) [2].

В настоящее время понятие «менопауза» заменено более точным термином «перименопауза». Перименопауза включает три стадии: пременопауза (регулярные менструальные циклы с ≥ 12 менструациями в течение последних 12 мес.), переходный период в менопаузе (несколько менструаций, но < 12 в течение последних 12 мес.) и ранняя постменопауза (отсутствие менструаций в течение последних 12 мес.) [3–5]. Перименопауза – это естественное физиологическое событие, которое происходит у женщин и определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как постоянное прекращение менструации и снижение уровня стероидных гормонов яичников (эстрогена и прогестерона) из-за потери фолликулярной массы яичников. Последний менструальный период ретроспективно оценивается после аменореи 12 мес. подряд при отсутствии других патологических или физиологических причин [6, 7]. В перименопаузе женщины могут испытывать такие симптомы, как приливы и ночная потливость, бессонница, сухость влагалища, расстройства настроения и т. д. [8–11]. Хотя большинство симптомов не опасны для жизни, они могут оказывать негативное влияние на качество жизни, физическое и психическое здоровье женщин в перименопаузе [12].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ НАСТРОЕНИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Для большинства женщин менопауза – важное событие в жизни, влияющее на их психическое здоровье [13]. При увеличении продолжительности жизни число женщин в постменопаузе во всем мире по оценкам достигнет 1,1 млрд к 2025 г. [14]. Многие симптомы связаны с менопаузой, что существенно влияет на качество жизни [15].

По данным одного популяционного исследования среди 386 австралийских женщин, 86% хотя бы раз консультировались с врачом для обсуждения симптомов менопаузы [16]. Исследования показывают, что психологические симптомы, включая тревогу и расстройства настроения, могут быть более распространены среди женщин в пери- и постменопаузальный периоды [17, 18]. Снижение уровня эстрогена влияет на вегетативную нервную систему, что может напрямую вызывать симптомы менопаузы, такие как приливы, бессонница, изменения настроения, утомляемость и головная боль [19]. Вазомоторные симптомы встречаются у большинства женщин в перименопаузе, хотя их тяжесть, частота и продолжительность сильно различаются. Приливы отмечают до 85% женщин в период менопаузы [20]. Примерно 25% женщин продолжают испытывать приливы в течение 5 и более лет после менопаузы. Метаанализ 35 445 женщин, взятых из 10 различных исследований, подтвердил 4-летнюю продолжительность приливов, причем наиболее неприятные симптомы начинались примерно за 1 год до последней менструации и уменьшались после этого [21]. Женщины сообщают о большем количестве проблем со сном, когда они вступают в менопаузальный переход [22, 23].

В период менопаузы женщины подвержены более высокому риску развития депрессии, стресса, беспокойства и эмоционального расстройства [24]. Есть много факторов, которые могут оказывать значительное влияние на уровень настроения. В частности, к ним относятся демографические, психосоциальные характеристики, такие как безработица, низкий уровень образования, курение, хронические заболевания, тревожные состояния, послеродовые депрессивные симптомы в анамнезе, стрессовые жизненные события, смерть партнера, уровень самооценки и др. Имеются данные о том, что возраст и индекс массы тела связаны с выраженностью симптомов перименопаузы, которые, в свою очередь, могут влиять на настроение женщины [25].

Рассматривая причины изменения настроения во время перименопаузального периода, следует учитывать роль эстрогенов, даже если связь еще полностью не изучена [26]. Эстрадиол регулирует синтез, метаболизм и рецепторную активность классических нейромедиаторов, участвующих в депрессии (серотонина, дофамина и норадреналина) [27]. Исследователи продемон-

стрировали наличие широкого распределения рецепторов эстрогена в головном мозге. Активность эстрогена, обнаруженная в областях, которые, как известно, участвуют в регулировании настроения и когнитивных функций (например, префронтальная кора, гиппокамп), является свидетельством концепции опосредующих эффектов этого гормона на настроение [28].

Зарубежные исследования показали, что после того как женщины вступают в перименопаузальный период, значительно повышается риск тревоги и депрессии, а психологический дистресс и эмоциональные расстройства существенно влияют на физическое здоровье и качество жизни женщин в перименопаузе [1]. В Китае исследование с участием 1 062 женщин в возрасте от 40 до 60 лет показало, что распространенность перименопаузального синдрома, депрессии и тревоги составляла 10,92, 25,99 и 12,62% соответственно [29]. По результатам другого исследования, также проведенного в Китае, было выявлено, что 21,1% женщин испытывали чувство депрессии и 29,7% – чувство тревоги [30]. Распространенность депрессивных симптомов в период перименопаузы среди женщин среднего возраста варьируется в зависимости от страны: 24% в Китае (Пекин), 25% в Турции, от 31 до 38,7% на Тайване, 40% в Испании, 50% в США (Филадельфия) и 52% в Мексике [11, 31–33]. Такая разница в распространенности депрессивных симптомов в перименопаузальный период связана, вероятно, с использованием разных опросников и разных диагностических критериев.

Депрессия – частая и серьезная жалоба некоторых женщин среднего возраста [34]. Основным методом диагностики депрессии до сих пор остается клинический (психопатологический). В МКБ-10 для постановки диагноза «депрессия» необходимо наличие ряда симптомов, продолжительность которых должна быть не менее 2 нед.: не менее двух основных и не менее трех дополнительных (табл. 1) [35].

● **Таблица 1.** Основные и дополнительные симптомы депрессии

● **Table 1.** Main and additional symptoms of depression

Основные симптомы	Дополнительные симптомы
• Подавленное настроение, не зависящее от обстоятельств. • Ангедония (утрата интересов, утрата стремления к удовольствию). • Упадок сил, высокая утомляемость.	• Пессимизм. • Чувство вины, бесполезности, тревоги и (или) страха. • Заниженная самооценка. • Неспособность концентрироваться и принимать решения. • Мысли о смерти и (или) самоубийстве. • Нестабильный аппетит, отмеченные снижение или прибавление в весе. • Нарушенный сон, присутствие бессонницы или пересыпания.

Несмотря на то что депрессия чаще возникает у молодых людей, с пиком наступления в четвертом десятилетии жизни, есть свидетельства того, что перименопауза представляет собой еще один период уязвимости для женщин. Несколько крупных проспективных когортных исследований показали повышенный риск депрессивного настроения

во время перехода к менопаузе и примерно трехкратный риск развития большого депрессивного эпизода во время перименопаузы по сравнению с пременопаузой [18, 36–38].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у женщин в перименопаузе более вероятно развитие депрессивных расстройств даже без предшествующего анамнеза [36]. Кроме того, у женщин с положительным анамнезом гораздо выше вероятность рецидива, и данные также свидетельствуют о том, что существует корреляция между вазомоторными симптомами и депрессивными расстройствами [39]. Систематический обзор 33 соответствующих исследований показал, что существует положительная связь между вазомоторными и депрессивными симптомами во время перименопаузы [40]. Подобные результаты были продемонстрированы в других исследованиях [41], показавших, что вазомоторные симптомы сильнее влияют на симптомы депрессии во время переходной фазы менопаузы, чем во время постменопаузальной или пременопаузальной фазы. Об этом также сообщил недавний метаанализ [42]. По данным исследования в Бостоне 1 358 женщин в возрасте 45–70 лет, тяжелые вазомоторные симптомы усугубляли депрессивные симптомы [43]. К другим факторам риска относят неблагоприятные жизненные события, негативное отношение к менопаузе, образ жизни, качество отношений между партнерами и хирургическую менопаузу [44]. Доказано, что курение связано с депрессивным настроением во время менопаузального перехода [45].

В некоторых исследованиях изучалась связь между депрессией и гистерэктомией с овариэктомией или без нее, и были получены противоречивые результаты [46–49]. Австралийское исследование женского здоровья, в котором приняли участие 5 336 женщин, выявило повышенный риск депрессивных симптомов, при этом такой риск был на 20% выше у женщин с гистерэктомией и сохраненными яичниками и на 44% выше у женщин с гистерэктомией без сохранения яичников по сравнению с контрольной группой – женщин без гистерэктомии [50].

Женщины в перименопаузальном и постменопаузальном периодах подвержены повышенному риску не только депрессии, но и тревоги [51]. Однако тревога менее изучена, несмотря на то что она широко распространена среди женщин среднего возраста [51]. В недавнем исследовании выявлено наличие сильной взаимосвязи между перименопаузальным синдромом и тревогой [29]. Сходные данные представлены M. Terauchi et al. [52].

Диагностика патологической тревоги основана на диагностических критериях тревожных расстройств, изложенных в МКБ-10. Согласно современным классификациям психических расстройств, тревожные расстройства распределены в восемь дискретных категорий: паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, агорафобия с паническим расстройством, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия, специфические фобии, посттравматическое стрессорное расстройство, острое стрессорное расстройство. Среди хронических форм тревоги паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство наиболее часто диагностируются врачами общей практики.

Любое из перечисленных тревожных расстройств может протекать в субклинической форме [53].

Условно выделяют психологические симптомы тревоги и разнообразные физические (соматические) симптомы, большинство из которых связаны с активацией вегетативной нервной системы (табл. 2) [53].

● Таблица 2. Симптомы тревоги

● Table 2. Symptoms of anxiety

Психические симптомы	Соматические симптомы
• Страх и мрачные предчувствия. • Внутреннее напряжение. • Раздражительность. • Нарушение концентрации. • Повышение стартл-ответа. • Повышенная чувствительность к соматическим ощущениям. • Нарушение сна.	• Мышечное напряжение. • Тремор. • Потливость. • Сердцебиение. • Стеснение в груди и дискомфорт. • Дыхательный дистресс. • Сухость во рту. • Трудности глотания. • Диарея. • Учащенное мочеиспускание. • Снижение сексуального интереса. • Головокружение. • Онемение и/или парестезии в конечностях, носогубном треугольнике. • Слабость.

В перименопаузальный период тревожные синдромы или их высокий уровень, которые не соответствуют диагностическим критериям тревожного расстройства, тем не менее могут быть клинически значимыми и снижать качество жизни женщин [12, 54, 55]. Показано, что уровень самооценки напрямую связан с тревогой [56].

Кроме того, во время перименопаузы у женщин наблюдаются не только депрессивные симптомы, но и когнитивные нарушения, которые могут быть связаны с изменениями гормонального фона. В одном исследовании 205 женщин в менопаузе 72% сообщили о некотором субъективном ухудшении памяти [57]. В исследовании SWAN сообщалось о нарушении когнитивных функций во время менопаузального перехода с последующим улучшением до предменопаузального уровня в постменопаузальном периоде [58]. Однако в другом исследовании было отмечено, что снижение когнитивных функций началось во время менопаузального перехода, продолжалось до 60 лет, а затем ухудшилось в последующие годы [59].

Постановка диагноза и первичная оценка того или иного нарушения настроения (депрессивного или тревожного синдрома) у женщин в перименопаузу должны включать сбор анамнеза и оценку психического статуса пациента с использованием рейтинговых шкал (например, шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression)).

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ НАСТРОЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМенопаузальный период

До начала терапии пациенток в период перименопаузы с симптомами нарушения настроения следует соста-

вить индивидуальный план лечения, учитывающий преемственность различных этапов терапии, эффективность и переносимость предшествующей терапии, клинические особенности состояния (например, наличие психовегетативного синдрома, тревоги, нарушений сна или атипичных симптомов), тяжесть болезни. В лечении тревожных и депрессивных расстройств эффективны фармако- и психотерапия [61]. Желательно провести беседу с пациенткой по поводу ее заболевания, рассказать о современных методах лечения этих расстройств. Необходимо проинформировать пациентку о лекарственных средствах, эффективных в лечении имеющихся симптомов нарушения настроения, о сроках наступления терапевтического эффекта, возможных побочных эффектах, противопоказаниях, возможных ограничениях в образе жизни во время приема препаратов.

В настоящее время появляется все больше свидетельств эффективности гормональной терапии в облегчении симптомов менопаузы и других возрастных состояний [62, 63]. Однако использование заместительной гормональной терапии следует проводить с осторожностью, поскольку ее проведение связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и рака груди [64].

Лекарственные препараты, которые применяются в терапии нарушений настроения, воздействуют на различные нейротрансмиттеры, в частности на серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Спектр препаратов для лечения различных нарушений настроения чрезвычайно широк: транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые), седативные растительные сборы, антидепрессанты, малые нейрорептики.

Одним из препаратов из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина) является тофизопам¹. Тофизопам – это препарат, впервые разработанный в Венгрии и разрешенный в некоторых европейских странах, продаваемый под названием Грандаксин, принимается перорально для лечения невротических и соматических расстройств, связанных с напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, отсутствием энергии и мотивации, апатии, утомляемости, подавленного настроения и алкогольного абстинентного синдрома [65, 66]. Тофизопам обладает хорошей анксиолитической активностью, при этом не оказывает заметных седативных, противосудорожных, амнестических или миорелаксантных эффектов у людей [67, 68]. Более того, при некоторых обстоятельствах тофизопам может также проявлять стимулирующие свойства [69, 70]. Кроме этого, он, в отличие от других бензодиазепинов, не ухудшает психомоторную и интеллектуальную работоспособность, не обладает седативным, снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным действиями, а также обладает мощной способностью облегчить вегетативные симптомы, сопровождающие тревожные расстройства [70–74]. Тофизопам быстро всасывается из кишечного тракта,

¹ Грандаксин – инструкция по применению. Официальная инструкция, зарегистрированная Минздравом РФ. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/grandaksin_940/.

пиковые концентрации в плазме крови у человека достигаются в течение 1–1,5 ч [75].

Учитывая широкий спектр показания, Грандаксин с успехом используется для лечения различных категорий пациентов. Так, С.П. Маркин и др. показали, что после 28-дневного лечения Грандаксином у пациентов с психо-вегетативным синдромом отмечались положительная динамика субъективного самочувствия, снижение как реактивной, так и личностной тревожности, снижение вегетативных проявлений, уровня депрессии, нормализация сна, повышение качества жизни [76].

Препарат успешно применяется в гинекологической практике для коррекции психовегетативных проявлений предменструального синдрома [77–79], пре- и постменопаузы [80, 81], для лечения начальных проявлений артериальной гипертензии в предклимактерическом и перименопаузальном периоде [80, 81]. При менопаузальных расстройствах препарат применяется как в качестве монотерапии, так и в сочетании с гормональными и негормональными препаратами [82]. При этом режим дозирования и длительность курса устанавливаются индивидуально с учетом состояния пациента, клинической формы заболевания и индивидуальной чувствительности к препарату. При длительном применении тофизопам не вызывает развитие физической или психической зависимости. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по длительности терапии тревожных синдромов. Однако большинством исследований доказана польза длительных курсов терапии. Считается, что после редукции всех симптомов тревоги должно пройти не менее 4 нед. лекарственной ремиссии, и только затем можно попытаться провести отмену препарата. Необходимо учитывать, что такие остаточные симптомы, как наличие проявлений вегетативной дисфункции, указывает на неполную ремиссию, и это нужно рассматривать как один из показателей для продления терапии. Слишком ранняя отмена лекарства может привести к обострению заболевания.

Сильная связь между тревогой и приливами может частично объяснять, почему селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые показаны для лечения тревожных расстройств, продемонстрировали определенную эффективность в отношении приливов [83–87]. Также эти препараты считаются возможной альтернативой гормональной терапии [20]. Ряд исследований отметили эффективность габапентина как лекарственного средства, которое уменьшает не только выраженность приливов, но и симптомы тревоги [88–90], хотя необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих предварительных выводов.

Учитывая тесную связь между приливами и соматической тревогой, которая отражает характерное когнитивное состояние, эффективным методом лечения может быть когнитивно-поведенческая терапия, хотя необходимы дополнительные исследования [91]. Также выявлено, что физические упражнения могут приводить к снижению тревожности и уменьшению панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства, но необходимы хорошо спланированные испытания, чтобы подтвердить эффективность этого направления немедикаментозной терапии [92, 93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия. Расстройства психического здоровья могут иметь разрушительные последствия для женщин по мере приближения к менопаузе. С возрастом распространенность перименопаузального синдрома, особенно с легкими симптомами, постепенно увеличивается из-за гормональной недостаточности. Хотя большинство женщин без труда проходят перименопаузу, некоторые в это время испытывают различные расстройства настроения. Многие факторы связаны с перименопаузальным синдромом, депрессией, тревогой, нарушением настроения. Большинство женщин с перименопаузальными нарушениями настроения поддаются лечению. Важно понимать особые симптомы перименопаузальных расстройств настроения. Клиницисты должны предоставить этим женщинам индивидуальный подход по их ведению. Неуместно считать или предполагать, что когда гормональные колебания утихнут, улучшатся тревожные и депрессивные расстройства. Процесс менопаузы может длиться много лет, в течение которых качество жизни пациентки и ее семьи может непоправимо ухудшиться. Поэтому следует принимать соответствующие меры для снижения распространенности перименопаузального синдрома и расстройств настроения в повседневной жизни. Знаниями о перименопаузе также должны быть информированы женщины в сообществе, чтобы они имели о ней правильное представление. В отношении некоторых факторов риска женщины должны проявлять инициативу (например, установление гармоничных отношений, позитивное отношение, формирование хороших жизненных привычек, заместительная гормональная терапия), чтобы предотвратить или уменьшить возникновение перименопаузального синдрома и расстройств настроения.



Поступила / Received 25.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

- Xiao C., Mou C., Zhou X. Effect of Mindfulness Meditation Training on Anxiety, Depression and Sleep Quality in Perimenopausal Women. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019;39(8):998–1002. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.08.19.
- Lobo R.A. Menopause and Sexuality: Is There a Role for Androgen Therapy? *Menopause Management for the Millennium*. Available at: https://www.medscape.org/viewarticle/413064_25.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
- Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R., Santoro N., Utian W., Woods N. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001;76(5):874–878. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02909-0.
- Liu M., Wang Y., Li X., Liu P., Yao C., Ding Y. et al. A Health Survey of Beijing Middle-Aged Registered Nurses during Menopause. *Maturitas*. 2013;74(1):84–88. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.10.006.
- Jaspers L., Daan N.M., van Dijk G.M., Gazibara T., Muka T., Wen K.X. et al. Health in Middle-Aged and Elderly Women: A Conceptual Framework for Healthy Menopause. *Maturitas*. 2015;81(1):93–98. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.010.
- Hulka B.S., Meirik O. Research on the Menopause. *Maturitas*. 1996;23(2):109–112. doi: 10.1016/0378-5122(95)00967-1.
- Yim G., Ahn Y., Chang Y., Ryu S., Lim J.Y., Kang D. et al. Prevalence and Severity of Menopause Symptoms and Associated Factors Across Menopause Status in Korean Women. *Menopause*. 2015;22(10):1108–1116. doi: 10.1097/GME.0000000000000438.
- Möilanen J., Aalto A.M., Hemminki E., Aro A.R., Raitanen J., Luoto R. Prevalence of Menopause Symptoms and Their Association with Lifestyle among Finnish Middle-Aged Women. *Maturitas*. 2010;67(4):368–374. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.007.
- El Shafie K., Al Farsi Y., Al Zadjali N., Al Adawi S., Al Busaidi Z., Al Shafae M. Menopausal Symptoms among Healthy, Middle-Aged Omani Women as Assessed with the Menopause Rating Scale. *Menopause*. 2011;18(10):1113–1119. doi: 10.1097/gme.0b013e31821b82ee.
- Pérez J.A., García F.C., Palacios S., Pérez M. Epidemiology of Risk Factors and Symptoms Associated with Menopause in Spanish Women. *Maturitas*. 2009;62(1):30–36. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.10.003.
- Greenblum C.A., Rowe M.A., Neff D.F., Greenblum J.S. Midlife Women: Symptoms Associated with Menopausal Transition and Early Postmenopause and Quality of Life. *Menopause*. 2013;20(1):22–27. doi: 10.1097/gme.0b013e31825a2a91.
- Kim Y., Austin S.B., Subramanian S.V., Kawachi I. Body Weight Perception, Disordered Weight Control Behaviors, and Depressive Symptoms among Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198841. doi: 10.1371/journal.pone.0198841.
- Al-Safi Z.A., Santoro N. Menopausal Hormone Therapy and Menopausal Symptoms. *Fertil Steril*. 2014;101(4):905–915. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.032.
- Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R., Simoncini T. Symptoms of Menopause – Global Prevalence, Physiology and Implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199–215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
- Guthrie J.R., Dennerstein L., Taffe J.R., Donnelly V. Health Care-Seeking for Menopausal Problems. *Climacteric*. 2003;6(2):112–117. doi: 10.1080/cmt.6.2.112.117.
- Llaneza P., García-Portilla M.P., Llaneza-Suárez D., Arrott B., Pérez-López F.R. Depressive Disorders and the Menopause Transition. *Maturitas*. 2012;71(2):120–130. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.11.017.
- Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F., Otto M.W., Harlow B.L. Risk for New Onset of Depression during the Menopausal Transition: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):385–390. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.385.
- Melby M.K., Lock M., Kaufert P. Culture and Symptom Reporting at Menopause. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):495–512. doi: 10.1093/humupd/dmi018.
- ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202–216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
- Politi M.C., Schleinitz M.D., Col N.F. Revisiting the Duration of Vasomotor Symptoms of Menopause: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- Zheng H., Harlow S.D., Kravitz H.M., Bromberger J., Buysse D.J., Matthews K.A. et al. Actigraphy-Defined Measures of Sleep and Movement across the Menstrual Cycle in Midlife Menstruating Women: Study of Women's Health Across the Nation Sleep Study. *Menopause*. 2015;22(1):66–74. doi: 10.1097/GME.0000000000000249.
- Kravitz H.M., Zhao X., Bromberger J.T., Gold E.B., Hall M.H., Matthews K.A., Sowers M.R. Sleep Disturbance during the Menopausal Transition in a Multi-Ethnic Community Sample of Women. *Sleep*. 2008;31(7):979–990. doi: 10.5665/sleep/31.7.979.
- Guerin E., Goldfield G., Prud'homme D. Trajectories of Mood and Stress and Relationships with Protective Factors during the Transition to Menopause: Results using Latent Class Growth Modeling in a Canadian Cohort. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(6):733–745. doi: 10.1007/s00737-017-0755-4.
- Gold E.B., Sternfeld B., Kelsey J.L., Brown C., Mouton C., Reame N. et al. Relation of Demographic and Lifestyle Factors to Symptoms in a Multi-Racial/Ethnic Population of Women 40–55 Years of Age. *Am J Epidemiol*. 2000;152(5):463–473. doi: 10.1093/aje/152.5.463.
- Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P.E., Guerrieri G.M., Harsh V.L., Thompson K. et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):714–726. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0111.
- Rubinow D.R., Johnson S.L., Schmidt P.J., Girdler S., Gaynes B. Efficacy of Estradiol in Perimenopausal Depression: So Much Promise and So Few Answers. *Depress Anxiety*. 2015;32(8):539–549. doi: 10.1002/da.22391.
- Soares C.N. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window. *Med Clin North Am*. 2019;103(4):651–667. doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001.
- Li R.X., Ma M., Xiao X.R., Xu Y., Chen X.Y., Li B. Perimenopausal Syndrome and Mood Disorders in Perimenopause: Prevalence, Severity, Relationships, and Risk Factors. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4466. doi: 10.1097/MD.0000000000000446.
- Yang D., Haines C.J., Pan P., Zhang Q., Sun Y., Hong S. et al. Menopausal Symptoms in Mid-Life Women in Southern China. *Climacteric*. 2008;11(4):329–336. doi: 10.1080/13697130802239075.
- Wang H.L., Booth-LaForce C., Tang S.M., Wu W.R., Chen C.H. Depressive Symptoms in Taiwanese Women during the Peri- and Post-Menopause Years: Associations with Demographic, Health, and Psychosocial Characteristics. *Maturitas*. 2013;75(4):355–360. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.021.
- Unsal A., Tozun M., Ayranci U. Prevalence of Depression among Postmenopausal Women and Related Characteristics. *Climacteric*. 2011;14(2):244–251. doi: 10.3109/13697137.2010.510912.
- Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. Temporal Associations of Hot Flashes and Depression in the Transition to Menopause. *Menopause*. 2009;16(4):728–734. doi: 10.1097/gme.0b013e3181967e16.
- Bromberger J.T., Kravitz H.M., Chang Y.F., Cyranowski J.M., Brown C., Matthews K.A. Major Depression during and after the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. 2011;41(9):1879–1888. doi: 10.1017/S003329171100016X.
- Пизова Н.В., Пизов А.В. Панические и депрессивные расстройства в клинической практике. *Поликлиника*. 2020;(6):16–19. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/2020/6/16-19.pdf>.
- Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L., Kravitz H.M., Brown C., Matthews K.A. Major Depression during and after the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord*. 2007;103(1–3):267–272. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.034.
- Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B. Associations of Hormones and Menopausal Status with Depressed Mood in Women with No History of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):375–382. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.375.
- Schmidt P.J., Haq N., Rubinow D.R. A Longitudinal Evaluation of the Relationship between Reproductive Status and Mood in Perimenopausal Women. *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2238–2244. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2238.
- Soares C.N. Mood Disorders in Midlife Women: Understanding the Critical Window and Its Clinical Implications. *Menopause*. 2014;21(2):198–206. doi: 10.1097/GME.0000000000000193.
- Worsley R., Bell R., Kulkarni J., Davis S.R. The Association between Vasomotor Symptoms and Depression during Perimenopause: A Systematic Review. *Maturitas*. 2014;77(2):111–117. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.007.
- Natari R.B., Clavarino A.M., McGuire T.M., Dingle K.D., Hollingworth S.A. The Bidirectional Relationship between Vasomotor Symptoms and Depression across the Menopausal Transition: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Menopause*. 2018;25(1):109–120. doi: 10.1097/GME.0000000000000949.
- De Kruif M., Spijker A.T., Molendijk M.L. Depression during the Perimenopause: A Meta-Analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:174–180. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.040.
- Reed S.D., Ludman E.J., Newton K.M., Grothaus L.C., LaCroix A.Z., Nekhyudov L. et al. Depressive Symptoms and Menopausal Burden in the Midlife. *Maturitas*. 2009;62(3):306–310. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.002.
- Vivian-Taylor J., Hickey M. Menopause and Depression: Is There a Link? *Maturitas*. 2014;79(2):142–146. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.014.

45. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
46. Darwish M., Atlantis E., Mohamed-Taysir T. Psychological Outcomes after Hysterectomy for Benign Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:5–19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.017.
47. Gibson C.J., Joffe H., Bromberger J.T., Thurston R.C., Lewis T.T., Khalil N., Matthews K.A. Mood Symptoms after Natural Menopause and Hysterectomy with and without Bilateral Oophorectomy among Women in Midlife. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):935–941. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824f9c14.
48. Rocca W.A., Grossardt B.R., Geda Y.E., Gostout B.S., Bower J.H., Maraganore D.M. et al. Long-Term Risk of Depressive and Anxiety Symptoms after Early Bilateral Oophorectomy. *Menopause.* 2018;25(11):1275–1285. doi: 10.1097/GME.0000000000001229.
49. Chou P.H., Lin C.H., Cheng C., Chang C.L., Tsai C.J., Tsai C.P. et al. Risk of Depressive Disorders in Women Undergoing Hysterectomy: A Population-Based Follow-Up Study. *J Psychiatr Res.* 2015;68:186–191. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.017.
50. Wilson L., Pandeya N., Byles J., Mishra G. Hysterectomy and Incidence of Depressive Symptoms in Midlife Women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(4):381–392. doi: 10.1017/S2045796016001220.
51. Mulhall S., Andel R., Anstey K.J. Variation in Symptoms of Depression and Anxiety in Midlife Women by Menopausal Status. *Maturitas.* 2018;108:7–12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.005.
52. Terauchi M., Hiramitsu S., Akiyoshi M., Owa Y., Kato K., Obayashi S. et al. Associations among Depression, Anxiety and Somatic Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):1007–1013. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02064.x.
53. Воробьева О.В., Русая В.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. *Лечащий врач.* 2017;(5):12. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718>.
54. Whiteley J., DiBonaventura M.d., Wagner J.S., Alvir J., Shah S. The Impact of Menopausal Symptoms on Quality of Life, Productivity, and Economic Outcomes. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(11):983–990. doi: 10.1089/jwh.2012.3719.
55. Uguz F., Sahingoz M., Gezginc K., Ayhan M.G. Quality of Life in Postmenopausal Women: the Impact of Depressive and Anxiety Disorders. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41(3):281–292. doi: 10.2190/PM.41.3.g.
56. Sowislo J.F., Orth U. Does Low Self-Esteem Predict Depression and Anxiety? A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Psychol Bull.* 2013;139(1):213–240. doi: 10.1037/a0028931.
57. Woods N.F., Mitchell E.S., Adams C. Memory Functioning among Midlife Women: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause.* 2000;7(4):257–265. Available at: https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2000/07040/Memory_Functioning_Among_Midlife_Women.8.aspx.
58. Greendale G.A., Huang M.H., Wight R.G., Seeman T., Luetters C., Avis N.E. et al. Effects of the Menopause Transition and Hormone Use on Cognitive Performance in Midlife Women. *Neurology.* 2009;72(21):1850–1857. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71193.
59. Zhang L., Ruan X., Cui Y., Gu M., Mueck A.O. Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women. *Clin Interv Aging.* 2020;15:2195–2208. doi: 10.2147/CLIA.S278976.
60. Ахапкин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И., Костюкова Е.Г., Мазо Г.Э., Мосолов С.Н. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство (взрослые): клинические рекомендации. М., 2016. Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/depressivnyj-epizod-rekurrentnoe-depressivnoe-rasstrojstvo-vzroslye_13916/.
61. Bandelow B., Lichte T., Rudolf S., Wiltink J., Beutel M.E. The Diagnosis of and Treatment Recommendations for Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(27–28):473–480. doi: 10.3238/arztebl.2014.0473.
62. Zweifel J.E., O'Brien W.H. A Meta-Analysis of the Effect of hormone Replacement Therapy upon Depressed Mood. *Psychoneuroendocrinology.* 1997;22(3):189–212. doi: 10.1016/s0306-4530(96)00034-0.
63. Ghazanfarpour M., Kaviani M., Abdolalian S., Bonakchi H., Najmabadi Khadijeh M., Naghavi M., Khadivzadeh T. The Relationship between Women's Attitude towards Menopause and Menopausal Symptoms among Postmenopausal Women. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(11):860–865. doi: 10.3109/09513590.2015.1056138.
64. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L. et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progesterin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–333. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
65. Bond A., Lader M. A Comparison of the Psychotropic Profiles of Tofisopam and Diazepam. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22(2):137–142. doi: 10.1007/BF00542458.
66. Bernard P., Dufresne-Favetta C., Favetta P., Do Q.T., Himbert F., Zubrzycki S. et al. Application of Drug Repositioning Strategy to TOFISOPAM. *Curr Med Chem.* 2008;15(30):3196–3203. doi: 10.2174/092986708786848488.
67. Petőcz L. Pharmacologic Effects of Tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):79–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100112/>.
68. Srivastava S., Bhatia M.S., Gupta K., Rajdev K. Current Update on Evidence Based Literature of Tofisopam. *Delhi Psychiatry J.* 2014;17(1):154–159. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Kartikeya-Rajdev/publication/323746367_Current_Update_on_Evidence_Based_Literature_of_Tofisopam/links/5aa9a9b9aca272d39cd5df79/Current-Update-on-Evidence-Based-Literature-of-Tofisopam.pdf.
69. Pellow S., File S.E. Is Tofisopam an Atypical Anxiolytic? *Neurosci Biobehav Rev.* 1986;10(2):221–227. doi: 10.1016/0149-7634(86)90026-6.
70. Szegő J., Somogyi M., Papp E. Excerpts from the Clinical-Pharmacologic and Clinical Studies of Grandaxin. *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):91–98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100114/>.
71. Vakhrushev I.A., Belova E.V., Efremova L.I. Use of Grandaxine in the Treatment of Patients with Erosive-Ulcerative Stomach and Gastrointestinal Lesions. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2004;(4):21–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15568662/>.
72. Plotnikova E.I., Beloborodova E.I. Use of Grandaxin in Hypermotor Dysfunction of the Biliary Ducts in Young People. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2005;(6):65–70, 113–114. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17378391/>.
73. Leventer S.M., Raudibaugh K., Frissora C.L., Kassem N., Keogh J.C., Phillips J., Mangel A.W. Clinical Trial: Dextofisopam in the Treatment of Patients with Diarrhoea-Predominant or Alternating Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):197–206. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03566.x.
74. Manabe N., Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M. Emerging Pharmacologic Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(5):408–416. doi: 10.1007/s11894-010-0124-1.
75. Klebovich I., Abermann M. Pharmacokinetics and Metabolism of Tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):83–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100113/>.
76. Маркин С.П., Маркина В.А., Артемов А.Н., Чуприна С.Е., Натарова Э.Б., Есин А.А. Применение транквилизатора грандаксина при лечении психовегетативного синдрома. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2008;11(1):84–86. Режим доступа: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2070-9277/article/download/5319/5317>.
77. Евтушенко И.Д., Зинкевич Я.С., Куценко И.Г., Белокрылова М.Ф. Эффективность применения грандаксина у пациенток с нервно-психической формой предменструального синдрома. *Проблемы репродукции.* 2004;10(6):76–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29934747>.
78. Соловьева А.Д., Буячинская А.И. Грандаксин в лечении предменструального синдрома. *Лечение нервных болезней.* 2001;3(5–2):29–31. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1664/>.
79. Соколова Т.М., Яговкина Н.В. Коррекция вегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме. *Проблемы репродукции.* 2014;(6):92–94. doi: 10.17116/repro201420692-94.
80. Грибачева И.А., Жукова Н.Г. Вегетокорригирующее и анксиолитическое действие тофизопам в предклимактерическом периоде. *Врач.* 2010;(5):52–57. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2089/>.
81. Пасечников В.Д., Глухова Т.В., Уманская И.Ю., Септа И.Г. Коррекция психосоматических расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде. *Южно-российский медицинский журнал.* 2002;(3):26–32. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4435/>.
82. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Тофизопам: возможность негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме. *Медицинский совет.* 2017;(2):88–91. doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-88-91.
83. Freeman E.W., Guthrie K.A., Caan B., Sternfeld B., Cohen L.S., Joffe H. et al. Efficacy of Escitalopram for Hot Flashes in Healthy Menopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(3):267–274. doi: 10.1001/jama.2010.2016.
84. Loprinzi C.L., Sloan J.A., Perez E.A., Quella S.K., Stella P.J., Mailliard J.A. et al. Phase III Evaluation of Fluoxetine for Treatment of Hot Flashes. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1578–1583. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1578.
85. Joffe H., Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Reed S.D., Ensrud K.E., Manson J.E. et al. Low-Dose Estradiol and the Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Venlafaxine for Vasomotor Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Jul;174(7):1058–1066. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1891.
86. Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Ensrud K.E., Joffe H., Newton K.M., Reed S.D. et al. Pooled Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):413–422. doi: 10.1097/AOG.0000000000000927.
87. Orleans R.J., Li L., Kim M.J., Guo J., Sobhan M., Soule L., Joffe H.V. FDA Approval of Paroxetine for Menopausal Hot Flashes. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1777–1779. doi: 10.1056/NEJMp1402080.
88. Pinkerton J.V., Kagan R., Portman D., Sathyanarayana R., Sweeney M. Phase 3 Randomized Controlled Study of Gastroretentive Gabapentin for the Treatment of Moderate-to-Severe Hot Flashes in Menopause. *Menopause.* 2014;21(6):567–573. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a7c073.
89. Hayes L.P., Carroll D.G., Kelley K.W. Use of Gabapentin for the Management of Natural or Surgical Menopausal Hot Flashes. *Ann Pharmacother.* 2011;45(3):388–394. doi: 10.1345/aph.1P366.

90. Lavigne J.E., Heckler C., Mathews J.L., Palesh O., Kirshner J.J., Lord R. et al. A Randomized, Controlled, Double-Blinded Clinical Trial of Gabapentin 300 versus 900 mg versus Placebo for Anxiety Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):479–486. doi: 10.1007/s10549-012-2251-x.
91. Smits J.A., Berry A.C., Tart C.D., Powers M.B. The Efficacy of Cognitive-Behavioral Interventions for Reducing Anxiety Sensitivity: A Meta-Analytic Review. *Behav Res Ther.* 2008;46(9):1047–1054. doi: 10.1016/j.brat.2008.06.010.
92. Herring M.P., Lindheimer J.B., O'Connor P.J. The Effects of Exercise Training on Anxiety. *Am J Lifestyle Med.* 2013;8(6):388–403. doi: 10.1177/1559827613508542.
93. Smits J.A., Berry A.C., Rosenfield D., Powers M.B., Behar E., Otto M.W. Reducing Anxiety Sensitivity with Exercise. *Depress Anxiety.* 2008;25(8):689–699. doi: 10.1002/da.20411.

References

1. Xiao C., Mou C., Zhou X. Effect of Mindfulness Meditation Training on Anxiety, Depression and Sleep Quality in Perimenopausal Women. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2019;39(8):998–1002. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.08.19.
2. Lobo R.A. Menopause and Sexuality: Is There a Role for Androgen Therapy? *Menopause Management for the Millennium.* Available at: https://www.medscape.org/viewarticle/413064_25.
3. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
4. Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R., Santoro N., Utian W., Woods N. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76(5):874–878. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02909-0.
5. Liu M., Wang Y., Li X., Liu P., Yao C., Ding Y. et al. A Health Survey of Beijing Middle-Aged Registered Nurses during Menopause. *Maturitas.* 2013;74(1):84–88. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.10.006.
6. Jaspers L., Daan N.M., van Dijk G.M., Gazibara T., Muka T., Wen K.X. et al. Health in Middle-Aged and Elderly Women: A Conceptual Framework for Healthy Menopause. *Maturitas.* 2015;81(1):93–98. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.010.
7. Hulka B.S., Meirik O. Research on the Menopause. *Maturitas.* 1996;23(2):109–112. doi: 10.1016/0378-5122(95)00967-1.
8. Yim G., Ahn Y., Chang Y., Ryu S., Lim J.Y., Kang D. et al. Prevalence and Severity of Menopause Symptoms and Associated Factors Across Menopause Status in Korean Women. *Menopause.* 2015;22(10):1108–1116. doi: 10.1097/GME.0000000000000438.
9. Moilanen J., Aalto A.M., Hemminki E., Aro A.R., Raitanen J., Luoto R. Prevalence of Menopause Symptoms and Their Association with Lifestyle among Finnish Middle-Aged Women. *Maturitas.* 2010;67(4):368–374. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.007.
10. El Shafie K., Al Farsi Y., Al Zadjali N., Al Adawi S., Al Busaidi Z., Al Shafae M. Menopausal Symptoms among Healthy, Middle-Aged Omani Women as Assessed with the Menopause Rating Scale. *Menopause.* 2011;18(10):1113–1119. doi: 10.1097/gme.0b013e31821b82ee.
11. Pérez J.A., García F.C., Palacios S., Pérez M. Epidemiology of Risk Factors and Symptoms Associated with Menopause in Spanish Women. *Maturitas.* 2009;62(1):30–36. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.10.003.
12. Greenblum C.A., Rowe M.A., Neff D.F., Greenblum J.S. Midlife Women: Symptoms Associated with Menopausal Transition and Early Postmenopause and Quality of Life. *Menopause.* 2013;20(1):22–27. doi: 10.1097/gme.0b013e31825a2a91.
13. Kim Y., Austin S.B., Subramanian S.V., Kawachi I. Body Weight Perception, Disordered Weight Control Behaviors, and Depressive Symptoms among Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198841. doi: 10.1371/journal.pone.0198841.
14. Al-Safi Z.A., Santoro N. Menopausal Hormone Therapy and Menopausal Symptoms. *Fertil Steril.* 2014;101(4):905–915. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.032.
15. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R., Simoncini T. Symptoms of Menopause – Global Prevalence, Physiology and Implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):199–215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
16. Guthrie J.R., Dennerstein L., Taffe J.R., Donnelly V. Health Care-Seeking for Menopausal Problems. *Climacteric.* 2003;6(2):112–117. doi: 10.1080/cmt.6.2.112.117.
17. Llana P., García-Portilla M.P., Llana P., Suárez D., Armott B., Pérez-López F.R. Depressive Disorders and the Menopause Transition. *Maturitas.* 2012;71(2):120–130. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.11.017.
18. Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F., Otto M.W., Harlow B.L. Risk for New Onset of Depression during the Menopausal Transition: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):385–390. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.385.
19. Melby M.K., Lock M., Kaufert P. Culture and Symptom Reporting at Menopause. *Hum Reprod Update.* 2005;11(5):495–512. doi: 10.1093/humupd/dmi018.
20. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202–216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
21. Politi M.C., Schleinitz M.D., Col N.F. Revisiting the Duration of Vasomotor Symptoms of Menopause: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
22. Zheng H., Harlow S.D., Kravitz H.M., Bromberger J., Buysse D.J., Matthews K.A. et al. Actigraphy-Defined Measures of Sleep and Movement across the Menstrual Cycle in Midlife Menstruating Women: Study of Women's Health Across the Nation Sleep Study. *Menopause.* 2015;22(1):66–74. doi: 10.1097/GME.0000000000000249.
23. Kravitz H.M., Zhao X., Bromberger J.T., Gold E.B., Hall M.H., Matthews K.A., Sowers M.R. Sleep Disturbance during the Menopausal Transition in a Multi-Ethnic Community Sample of Women. *Sleep.* 2008;31(7):979–990. doi: 10.5665/sleep/31.7.979.
24. Guérin E., Goldfield G., Prud'homme D. Trajectories of Mood and Stress and Relationships with Protective Factors during the Transition to Menopause: Results using Latent Class Growth Modeling in a Canadian Cohort. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20(6):733–745. doi: 10.1007/s00737-017-0755-4.
25. Gold E.B., Sternfeld B., Kelsey J.L., Brown C., Mouton C., Reame N. et al. Relation of Demographic and Lifestyle Factors to Symptoms in a Multi-Racial/Ethnic Population of Women 40–55 Years of Age. *Am J Epidemiol.* 2000;152(5):463–473. doi: 10.1093/aje/152.5.463.
26. Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P.E., Guerrieri G.M., Harsh V.L., Thompson K. et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(7):714–726. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0111.
27. Rubinow D.R., Johnson S.L., Schmidt P.J., Girdler S., Gaynes B. Efficacy of Estradiol in Perimenopausal Depression: So Much Promise and So Few Answers. *Depress Anxiety.* 2015;32(8):539–549. doi: 10.1002/da.22391.
28. Soares C.N. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):651–667. doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001.
29. Li R.X., Ma M., Xiao X.R., Xu Y., Chen X.Y., Li B. Perimenopausal Syndrome and Mood Disorders in Perimenopause: Prevalence, Severity, Relationships, and Risk Factors. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(32):e4466. doi: 10.1097/MD.0000000000000446.
30. Yang D., Haines C.J., Pan P., Zhang Q., Sun Y., Hong S. et al. Menopausal Symptoms in Mid-Life Women in Southern China. *Climacteric.* 2008;11(4):329–336. doi: 10.1080/13697130802239075.
31. Wang H.L., Booth-LaForce C., Tang S.M., Wu W.R., Chen C.H. Depressive Symptoms in Taiwanese Women during the Peri- and Post-Menopause Years: Associations with Demographic, Health, and Psychosocial Characteristics. *Maturitas.* 2013;75(4):355–360. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.021.
32. Unsal A., Tozun M., Ayranci U. Prevalence of Depression among Postmenopausal Women and Related Characteristics. *Climacteric.* 2011;14(2):244–251. doi: 10.3109/13697137.2010.510912.
33. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. Temporal Associations of Hot Flashes and Depression in the Transition to Menopause. *Menopause.* 2009;16(4):728–734. doi: 10.1097/gme.0b013e3181967e16.
34. Bromberger J.T., Kravitz H.M., Chang Y.F., Cyranowski J.M., Brown C., Matthews K.A. Major Depression during and after the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med.* 2011;41(9):1879–1888. doi: 10.1017/S003329171100016X.
35. Pizova N.V., Pizov A.V. Panic and Depressive Disorders in Clinical Practice. *Poliklinika = Polyclinic.* 2020;(6):16–19. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20206/16-19.pdf>.
36. Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L., Brockwell S., Avis N.E., Kravitz H.M. et al. Depressive Symptoms during the Menopausal Transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord.* 2007;103(1–3):267–272. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.034.
37. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B. Associations of Hormones and Menopausal Status with Depressed Mood in Women with No History of Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):375–382. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.375.

38. Schmidt P.J., Haq N., Rubinow D.R. A Longitudinal Evaluation of the Relationship between Reproductive Status and Mood in Perimenopausal Women. *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2238–2244. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2238.
39. Soares C.N. Mood Disorders in Midlife Women: Understanding the Critical Window and Its Clinical Implications. *Menopause*. 2014;21(2):198–206. doi: 10.1097/GME.0000000000000193.
40. Worsley R., Bell R., Kulkarni J., Davis S.R. The Association between Vasomotor Symptoms and Depression during Perimenopause: A Systematic Review. *Maturitas*. 2014;77(2):111–117. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.007.
41. Natari R.B., Clavarino A.M., McGuire T.M., Dingle K.D., Hollingworth S.A. The Bidirectional Relationship between Vasomotor Symptoms and Depression across the Menopausal Transition: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Menopause*. 2018;25(1):109–120. doi: 10.1097/GME.0000000000000949.
42. De Kruijff M., Spijker A.T., Molendijk M.L. Depression during the Perimenopause: A Meta-Analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:174–180. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.040.
43. Reed S.D., Ludman E.J., Newton K.M., Grothaus L.C., LaCroix A.Z., Nekhlyudov L. et al. Depressive Symptoms and Menopausal Burden in the Midlife. *Maturitas*. 2009;62(3):306–310. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.002.
44. Vivian-Taylor J., Hickey M. Menopause and Depression: Is There a Link? *Maturitas*. 2014;79(2):142–146. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.014.
45. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):497–515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
46. Darwish M., Atlantis E., Mohamed-Taysir T. Psychological Outcomes after Hysterectomy for Benign Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;174:5–19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.017.
47. Gibson C.J., Joffe H., Bromberger J.T., Thurston R.C., Lewis T.T., Khalil N., Matthews K.A. Mood Symptoms after Natural Menopause and Hysterectomy with and without Bilateral Oophorectomy among Women in Midlife. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):935–941. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824f9c14.
48. Rocca W.A., Grossardt B.R., Geda Y.E., Gostout B.S., Bower J.H., Maraganore D.M. et al. Long-Term Risk of Depressive and Anxiety Symptoms after Early Bilateral Oophorectomy. *Menopause*. 2018;25(11):1275–1285. doi: 10.1097/GME.0000000000001229.
49. Chou P.H., Lin C.H., Cheng C., Chang C.L., Tsai C.J., Tsai C.P. et al. Risk of Depressive Disorders in Women Undergoing Hysterectomy: A Population-Based Follow-Up Study. *J Psychiatr Res*. 2015;68:186–191. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.017.
50. Wilson L., Pandeya N., Byles J., Mishra G. Hysterectomy and Incidence of Depressive Symptoms in Midlife Women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(4):381–392. doi: 10.1017/S2045796016001220.
51. Mulhall S., Andel R., Anstey K.J. Variation in Symptoms of Depression and Anxiety in Midlife Women by Menopausal Status. *Maturitas*. 2018;108:7–12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.005.
52. Terauchi M., Hiramitsu S., Akiyoshi M., Owa Y., Kato K., Obayashi S. et al. Associations among Depression, Anxiety and Somatic Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5):1007–1013. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02064.x.
53. Vorobieva O.V., Rusaya V.V. Anxiety Disorders in Neurological Practice. *Lechaschiy Vrach*. 2017;(5):12. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718>.
54. Whiteley J., DiBonaventura M.d., Wagner J.S., Alvir J., Shah S. The Impact of Menopausal Symptoms on Quality of Life, Productivity, and Economic Outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(11):983–990. doi: 10.1089/jwh.2012.3719.
55. Uguz F., Sahingoz M., Gezgin K., Ayhan M.G. Quality of Life in Postmenopausal Women: the Impact of Depressive and Anxiety Disorders. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(3):281–292. doi: 10.2190/PM.41.3.g.
56. Sowislo J.F., Orth U. Does Low Self-Esteem Predict Depression and Anxiety? A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Psychol Bull*. 2013;139(1):213–240. doi: 10.1037/a0028931.
57. Woods N.F., Mitchell E.S., Adams C. Memory Functioning among Midlife Women: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2000;7(4):257–265. Available at: https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2000/07040/Memory_Functioning_Among_Midlife_Women_8.aspx.
58. Greendale G.A., Huang M.H., Wight R.G., Seeman T., Luettgens C., Avis N.E. et al. Effects of the Menopause Transition and Hormone Use on Cognitive Performance in Midlife Women. *Neurology*. 2009;72(21):1850–1857. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71193.
59. Zhang L., Ruan X., Cui Y., Gu M., Mueck A.O. Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women. *Clin Interv Aging*. 2020;15:2195–2208. doi: 10.2147/CIA.S278976.
60. Akhupkin R.V., Bukreeva N.D., Vazagaeva T.I., Kostyukova E.G., Mazo G.Eh., Mosolov S.N. *Depressive episode, recurrent depressive disorder (adults): clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/depressivnyj-epizod-rekurrentnoe-depressivnoe-rasstrojstvo-vzroslye_13916/.
61. Bandelow B., Lichte T., Rudolf S., Wiltink J., Beutel M.E. The Diagnosis of and Treatment Recommendations for Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(27–28):473–480. doi: 10.3238/arztebl.2014.0473.
62. Zweifel J.E., O'Brien W.H. A Meta-Analysis of the Effect of hormone Replacement Therapy upon Depressed Mood. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(3):189–212. doi: 10.1016/s0306-4530(96)00034-0.
63. Ghazanfarpour M., Kaviani M., Abdolalian S., Bonakchi H., Najmabadi Khadijeh M., Naghavi M., Khadivzadeh T. The Relationship between Women's Attitude towards Menopause and Menopausal Symptoms among Postmenopausal Women. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(11):860–865. doi: 10.3109/09513590.2015.1056138.
64. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L. et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–333. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
65. Bond A., Lader M. A Comparison of the Psychotropic Profiles of Tofisopam and Diazepam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(2):137–142. doi: 10.1007/BF00542458.
66. Bernard P., Dufresne-Favetta C., Favetta P., Do Q.T., Himbert F., Zubrzycki S. et al. Application of Drug Repositioning Strategy to TOFISOPAM. *Curr Med Chem*. 2008;15(30):3196–3203. doi: 10.2174/092986708786848488.
67. Petőcz L. Pharmacologic Effects of Tofisopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung*. 1993;63(2):79–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100112/>.
68. Srivastava S., Bhatia M.S., Gupta K., Rajdev K. Current Update on Evidence Based Literature of Tofisopam. *Delhi Psychiatry J*. 2014;17(1):154–159. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Kartikeya-Rajdev/publication/323746367_Current_Update_on_Evidence_Based_Literature_of_Tofisopam/links/5aa9a9b9aca272d39cd5df79/Current-Update-on-Evidence-Based-Literature-of-Tofisopam.pdf.
69. Pellow S., File S.E. Is Tofisopam an Atypical Anxiolytic? *Neurosci Biobehav Rev*. 1986;10(2):221–227. doi: 10.1016/0149-7634(86)90026-6.
70. Szegő J., Somogyi M., Papp E. Excerpts from the Clinical-Pharmacologic and Clinical Studies of Grandaxin. *Acta Pharm Hung*. 1993;63(2):91–98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100114/>.
71. Vakhrušev I.A., Belova E.V., Efremova L.I. Use of Grandaxine in the Treatment of Patients with Erosive-Ulcerative Stomach and Gastrointestinal Lesions. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2004;(4):21–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15568662/>.
72. Plotnikova E.I., Beloborodova E.I. Use of Grandaxin in Hypermotor Dysfunction of the Biliary Ducts in Young People. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2005;(6):65–70, 113–114. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17378391/>.
73. Leventer S.M., Raudibaugh K., Frissora C.L., Kassem N., Keogh J.C., Phillips J., Mangel A.W. Clinical Trial: Dextofisopam in the Treatment of Patients with Diarrhoea-Predominant or Alternating Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):197–206. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03566.x.
74. Manabe N., Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M. Emerging Pharmacologic Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):408–416. doi: 10.1007/s11894-010-0124-1.
75. Klebovich I., Abermann M. Pharmacokinetics and Metabolism of Tofisopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung*. 1993;63(2):83–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100113/>.
76. Markin S.P., Markina V.A., Artemov A.N., Chuprina S.E., Natarova E.B., Esin A.A. The Use of the Tranquilizer Grandaxin in the Treatment of Psychovegetative Syndrome. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine*. 2008;11(1):84–86. (In Russ.) Available at: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2070-9277/article/download/5319/5317>.
77. Evtushenko I.D., Zinkevich Ya.S., Kutsenko I.G., Belokrylova M.F. Efficiency of Using Grandaxin in Patients with Neuropsychic form of Premenstrual Syndrome. *Problemy reproduktivnoy = Reproduction Problems*. 2004;10(6):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29934747>.
78. Solovieva A.D., Buyachinskaya A.I. Grandaxin in the Treatment of Premenstrual Syndrome. *Lecheniye nervnykh bolezney = Treatment of Nervous Diseases*. 2001;3(5–2):29–31. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1664/>.
79. Sokolova T.M., Yagovkina N.V. Correction of the Vegetative, Psychological and Emotional Symptoms of Climacteric Syndrome. *Problemy reproduktivnoy = Reproduction Problems*. 2014;(6):92–94. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201420692-94.
80. Gribacheva I.A., Zhukova N.G. Vegeto-Correcting and Anxiolytic Action of Tofisopam in the Premenopausal Period. *Vrach = The Doctor*. 2010;(5):52–57. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2089/>.
81. Pasechnikov V.D., Glukhova T.V., Umanskaya I.Yu., Septa I.G. Correction of Psychosomatic Disorders in the Complex Therapy of Arterial Hypertension in Women in the Perimenopausal Period. *Yuzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = South-Russian Medical Journal*. 2002;(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4435/>.

82. Dobrokhotova Y.E., Saprykina L.V. Tofisopam: Prospects for Non-Hormonal Therapy of Neuro-Vegetative and Psycho-Emotional Disorders Associated with Menopausal Syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(2):88–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-88-91.
83. Freeman E.W., Guthrie K.A., Caan B., Sternfeld B., Cohen L.S., Joffe H. et al. Efficacy of Escitalopram for Hot Flashes in Healthy Menopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(3):267–274. doi: 10.1001/jama.2010.2016.
84. Loprinzi C.L., Sloan J.A., Perez E.A., Quella S.K., Stella P.J., Mailliard J.A. et al. Phase III Evaluation of Fluoxetine for Treatment of Hot Flashes. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1578–1583. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1578.
85. Joffe H., Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Reed S.D., Ensrud K.E., Manson J.E. et al. Low-Dose Estradiol and the Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Venlafaxine for Vasomotor Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Jul;174(7):1058–1066. doi: 10.1001/jamaintern-med.2014.1891.
86. Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Ensrud K.E., Joffe H., Newton K.M., Reed S.D. et al. Pooled Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015;126(2):413–422. doi: 10.1097/AOG.0000000000000927.
87. Orleans R.J., Li L., Kim M.J., Guo J., Sobhan M., Soule L., Joffe H.V. FDA Approval of Paroxetine for Menopausal Hot Flashes. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1777–1779. doi: 10.1056/NEJMp1402080.
88. Pinkerton J.V., Kagan R., Portman D., Sathyanarayana R., Sweeney M. Phase 3 Randomized Controlled Study of Gastroretentive Gabapentin for the Treatment of Moderate-to-Severe Hot Flashes in Menopause. *Menopause*. 2014;21(6):567–573. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a7c073.
89. Hayes L.P., Carroll D.G., Kelley K.W. Use of Gabapentin for the Management of Natural or Surgical Menopausal Hot Flashes. *Ann Pharmacother*. 2011;45(3):388–394. doi: 10.1345/aph.1P366.
90. Lavigne J.E., Heckler C., Mathews J.L., Palesh O., Kirshner J.J., Lord R. et al. A Randomized, Controlled, Double-Blinded Clinical Trial of Gabapentin 300 versus 900 mg versus Placebo for Anxiety Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):479–486. doi: 10.1007/s10549-012-2251-x.
91. Smits J.A., Berry A.C., Tart C.D., Powers M.B. The Efficacy of Cognitive-Behavioral Interventions for Reducing Anxiety Sensitivity: A Meta-Analytic Review. *Behav Res Ther*. 2008;46(9):1047–1054. doi: 10.1016/j.brat.2008.06.010.
92. Herring M.P., Lindheimer J.B., O'Connor P.J. The Effects of Exercise Training on Anxiety. *Am J Lifestyle Med*. 2013;8(6):388–403. doi: 10.1177/1559827613508542.
93. Smits J.A., Berry A.C., Rosenfield D., Powers M.B., Behar E., Otto M.W. Reducing Anxiety Sensitivity with Exercise. *Depress Anxiety*. 2008;25(8):689–699. doi: 10.1002/da.20411.

Информация об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Пизов Николай Александрович, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizov.n.a@gmail.com

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

Information about the authors:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizov.n.a@gmail.com

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru

Влияние различных форм алендроната на желудочно-кишечный тракт у коморбидных пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

И.А. Шафиева¹✉, ORCID: 0000-0002-0475-8391, ifabtdf@yandex.ru

С.В. Булгакова^{2,3}, ORCID: 0000-0003-0027-1786, osteoporosis@gmail.com

А.В. Шафиева², ORCID: 0000-0002-0865-0687, alyona.go123@gmail.com

Н.А. Князев^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1770-965X, n.knuazev.bass@gmail.com

¹ Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 1656

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

Резюме

Введение. Применение бисфосфонатов связано с определенным риском развития побочного действия. Существенное значение в клинической практике имеют осложнения со стороны ЖКТ, т. к. они являются основной причиной отказа от лечения бисфосфонатами.

Цель. Оценить влияние на ЖКТ различных форм алендроната у коморбидных пациентов, принимающих НПВП.

Материалы и методы. В исследование включены 88 женщин с полиостеоартрозом в сочетании с постменопаузальным остеопорозом в возрасте 58–65 лет (средний возраст $61,5 \pm 3,5$ лет), длительно (3–5 лет), получающих НПВП в среднетерапевтических дозах по поводу болевого синдрома. Пациентки были разделены на группы: группу пациентов, принимающих алендронат в виде буферного раствора ($n = 45$), и группу пациентов, принимающих алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы ($n = 43$). В качестве шипучей таблетки в первой группе использовался препарат Биносто (алендроновая кислота) 70 мг 1 раз в неделю. Результаты оценивались до начала лечения и через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами. Симптомы оценивались с помощью опросника GerdQ. Повреждение слизистой оболочки пищевода и гастродуоденальные язвы оценивались с помощью эндоскопии верхних отделов ЖКТ.

Результаты и обсуждение. Сравнение двух групп через 6 мес. показало, что процент пациентов с общим баллом по шкале GerdQ ≥ 8 баллов был достоверно больше в группе пациентов, принимающих алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы ($p = 0,04$). По эндоскопическим данным в 1-й группе увеличилось количество пациентов с рефлюкс-эзофагитом степени А на 3,3%. Во 2-й группе число случаев рефлюкс-эзофагита степени А увеличилось на 2,2%, степеней В, С и D на 2,4%. Также увеличилось количество случаев гастродуоденальной язвы на 2,2 и 4,7% в 1-й и 2-й группах соответственно. Число гастродуоденальных эрозий возросло на 3,5% в 1-й группе и 7% во 2-й группе.

Заключение. Симптомы были менее выражены у пациентов, получавших алендронат в растворимой форме, что указывает на важность выбора оптимального перорального бисфосфоната для каждого пациента.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, остеопороз, бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты, алендронат

Для цитирования: Шафиева И.А., Булгакова С.В., Шафиева А.В., Князев Н.А. Влияние различных форм алендроната на желудочно-кишечный тракт у коморбидных пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Медицинский совет.* 2021;(4):241-246. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-241-246.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect on the gastrointestinal tract of various forms of alendronate in comorbid patients taking NSAIDs

Irina A. Shafieva¹✉, ORCID: 0000-0002-0475-8391, ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova^{2,3}, ORCID: 0000-0003-0027-1786, osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva², ORCID: 0000-0002-0865-0687, alyona.go123@gmail.com

Nikita A. Kniyazev^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1770-965X, n.knuazev.bass@gmail.com

¹ Clinics of Samara State Medical University; 165B, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

³ Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia

Abstract

Introduction. The use of bisphosphonates is associated with some risk of side effects. Gastrointestinal tract complications are particularly important in clinical practice, as they constitute the main reason for refusing bisphosphonate therapy.

Objective: To evaluate the effect of various forms of alendronate on the gastrointestinal tract in comorbid patients taking NSAIDs.

Materials and methods. The study included 88 women aged 58–65 years (mean age 61.5 ± 3.5 years) with polyosteoarthritis combined with postmenopausal osteoporosis, who received NSAIDs at medium therapeutic doses to manage a pain syndrome for a long time (3–5 years). The patients were divided into two groups: a group of patients receiving alendronate in the form of a buffered solution ($n = 45$), and a group of patients receiving alendronate in the form of non-dissolving tablets ($n = 43$). The first group used Binosto (adendronic acid) 70 mg as effervescent tablets once a week. The results were assessed before initiation of treatment and 6 months after treatment with bisphosphonates.

Symptoms were evaluated using the GerdQ questionnaire. Esophageal mucosal injury and gastroduodenal ulceration were assessed by upper gastrointestinal endoscopy.

Results and discussion. After 6-month treatment, comparison of the two groups showed that the percentage of patients with a total GerdQ score of ≥ 8 points was significantly higher in the group of patients taking alendronate in the form of non-dissolving tablets ($p = 0.04$). The endoscopic findings showed that the number of patients with grade A reflux esophagitis in group 1 increased by 3.3%. The number of grade A reflux esophagitis cases in group 2 increased by 2.2%, those of grade B, C and D cases by 2.4%. The number of gastroduodenal ulcer cases also increased by 2.2% and 4.7% in groups 1 and 2, respectively. The number of gastroduodenal erosions increased by 3.5% in group 1 and 7% in group 2.

Conclusion. Symptoms were less severe in patients receiving alendronate in the form of a solution, which points to the importance of choosing the optimal oral bisphosphonate for each patient.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, osteoporosis, bisphosphonates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alendronate

For citation: Shafieva I.A., Bulgakova S.V., Shafieva A.V., Kniazev N.A. The effect on the gastrointestinal tract of various forms of alendronate in comorbid patients taking NSAIDs. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):241–246. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-241-246.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В современной клинической практике нередко приходится сталкиваться с коморбидностью – наличием у пациента двух и более патологических процессов. Эта проблема является самой обсуждаемой на медицинских форумах мира и России. Прогрессирующее увеличение числа лиц пожилого возраста, гериатрический патоморфоз известных заболеваний, одновременное возникновение и взаимовлияние ряда инволютивных патологических изменений существенно влияют на течение заболеваний и, конечно, на клиническое мышление современного врача. Коморбидность (полиморбидность) закономерно приводит к полипрагмазии, поэтому вопросы адекватной медикаментозной терапии у подобных пациентов также весьма злободневны [1].

Коморбидность выявляется у большинства пациентов с хроническим болевым синдромом (БС). Лидирующие позиции при анализе частоты обращений за медицинской помощью занимают именно боль и БС, которые можно рассматривать и как симптом, и как самостоятельную болезнь. Однако очевидно, что боль как патологический феномен является целой цепью изменений на разных уровнях организма [2].

Самым частым средством купирования как острых, так и хронических БС в отечественной и мировой практике являются НПВП [3].

По данным эпидемиологического исследования в соответствии с критериями ВОЗ, остеопороз в России выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины. Это означает, что остеопорозом в России страдают около 14 млн человек [4].

Препараты группы БФ – средства с наиболее доказанной эффективностью, что подтверждается их включением в качестве средств первой линии в международные и национальные рекомендации и руководства [4, 5].

Однако применение бисфосфонатов, как и любого другого класса современных лекарств, связано с определенным риском развития побочного действия. Существенное значение в клинической практике имеют осложнения со стороны ЖКТ, они отмечаются очень часто и являются основной причиной отказа от лечения. Умеренные и легкие неблагоприятные побочные реакции встречаются до 55% случаев, в то время как тяжелые – до 10% [5].

Цель: оценить влияние различных форм алендроната на ЖКТ у коморбидных пациентов, принимающих НПВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 88 женщин с полиостеоартрозом в сочетании с постменопаузальным остеопорозом в возрасте 58–65 лет (средний возраст $61,5 \pm 3,5$ лет), длительно (3–5 лет) получающие НПВП в среднетерапевтических дозах по поводу болевого синдрома. Из них были выделены 2 группы [6, 7]:

1. Пациенты, принимающие алендронат 70 мг в неделю в растворимой форме (в виде буферного раствора) в течение 6 мес. ($n = 45$).
2. Пациенты, принимающие алендронат 70 мг в неделю в виде не растворяющейся таблетированной формы в течение 6 мес. ($n = 43$).

Симптомы оценивались с помощью опросника GerdQ в начале исследования и через 6 мес. на фоне лечения

бисфосфонатами. Опросник GerdQ содержит 6 вопросов, разбитых на три группы [8, 9]:

- 1) группа А – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»: изжога и регургитация;
- 2) группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз «ГЭРБ» под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии;
- 3) группа С – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни, свидетельствующие в пользу диагноза «ГЭРБ»: нарушение сна и прием дополнительных лекарственных препаратов в связи с имеющимися симптомами ГЭРБ.

Если сумма баллов ≥ 8 , то устанавливается диагноз «ГЭРБ» и пациент направляется к врачу-гастроэнтерологу [9–11].

Повреждение слизистой оболочки пищевода и гастродуоденальные язвы оценивались с помощью эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая выполнялась в качестве стандартного скринингового теста у всех пациентов с использованием фиброгастро-скопа GIF-Q150 Olympus в начале исследования и через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами [11, 12].

Сопутствующие препараты включали ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг).

Из амбулаторных карт были изучены следующие данные: возраст, пол, длительность использования пероральных НПВП, результаты предыдущих эндоскопических исследований (эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастродуоденальные язвы и атрофический гастрит). Пациентов, страдающих хроническими заболеваниями ЖКТ, подтвержденными ранее, исключали из исследования [12, 13].

Степень рефлюкс-эзофагита, наличие гастродуоденальной эрозии/язвы, а также тяжесть фоновой атрофии слизистой оболочки желудка и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы были оценены с помощью эндоскопического обследования у всех 88 пациенток до начала исследования и через 6 мес. на фоне приема бисфосфонатов.

Для эндоскопической оценки рефлюкс-эзофагита пациенты были разделены в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией:

- без повреждения;
- А – единичная эрозия ≤ 5 мм;
- В – ≥ 1 эрозия длиной > 5 мм, не занимающая все расстояние между двумя соседними складками пищевода;

■ С – ≥ 1 эрозия, занимающая все расстояние между ≥ 2 складками пищевода, покрывает $\leq 75\%$ окружности пищевода;

■ D – эрозии или язвы, покрывающие $\geq 75\%$ окружности пищевода.

Затем оценивали симптомы при помощи опросника GerdQ. Что касается гастродуоденальных поражений, пациенты были разделены на пациентов с гастродуоденальными язвами, гастродуоденальными эрозиями и без них. Баллы по результатам опросника GerdQ сравнивали между двумя группами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по результатам опросника GerdQ

До начала лечения достоверных различий между группами по всем результатам опросника выявлено не было. Общий балл ≥ 8 , свидетельствующий о ГЭРБ, был зарегистрирован у 13 (28,8%) пациентов в 1-й группе и 12 (27,9%) во 2-й группе (табл. 1).

Через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами в группе приема алендроната в растворимой форме отмечались статистически незначимые ухудшения ($p = 0,38$), общий балл ≥ 8 баллов был выявлен у 15 пациенток (33,3%) (табл. 2).

В группе приема нерастворимых бисфосфонатов отмечается статистически значимый ($p = 0,005$) прирост пациентов с общим баллом ≥ 8 , составляющий 17 (39,5%) пациентов (табл. 3).

Сравнение двух групп через 6 мес. показало, что процент пациентов с общим баллом по шкале GerdQ ≥ 8 был достоверно больше в группе пациентов, принимающих алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы ($p = 0,04$) (табл. 4).

Эндоскопические данные до начала лечения бисфосфонатами

В 1-й группе пациентов ($n = 45$) при эндоскопическом исследовании не было выявлено повреждения слизистой оболочки пищевода у 32 (71,1%) человек, в то время как у 9 (20%) пациенток был обнаружен рефлюкс-эзофагит степени А по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита, степени В – у 2 (4,45%) и степени С – у 2 (4,45%) (табл. 5). Кроме того, у 5 (11,1%) пациенток были обнаружены гастродуоденальные язвы, а у 15 (32%) – гастродуоденальные эрозии (табл. 7).

● **Таблица 1.** Баллы по результатам опросника GerdQ до начала лечения бисфосфонатами

● **Table 1.** GerdQ scores before initiation of bisphosphonate therapy

Группа	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, $n = 45$	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, $n = 43$	Р-критерий
≥ 8 баллов	13 (28,8%)	12 (27,9%)	
Общее количество баллов (медиана)	5 (0–18)	5 (0–18)	0,87
Медиана баллов в подгруппе А	3 (0–6)	3 (0–6)	NaN
Медиана баллов в подгруппе В	1 (0–6)	2 (0–6)	NaN
Медиана баллов в подгруппе С	1 (0–6)	1 (0–6)	NaN

● **Таблица 2.** Оценка динамики результатов опросника GerdQ в процессе лечения в группе пациентов, принимающих алендронат в растворимой форме, n = 45

● **Table 2.** Evaluation of changes in GerdQ scores during treatment in the group of patients taking alendronate in a soluble form, n = 45

Группа	До начала лечения бисфосфонатами	Через 6 мес. на фоне лечения растворимой формой алендроната	Р-критерий
≥8 баллов	13 (28,8%)	15 (33,3%)	
Общее количество баллов (медиана)	5 (0–18)	5 (0–18)	0,38
Медиана баллов в группе А	3 (0–6)	3 (0–6)	NaN
Медиана баллов в группе В	1 (0–6)	1 (0–6)	NaN
Медиана баллов в группе С	2 (0–6)	2 (0–6)	NaN

● **Таблица 3.** Оценка динамики результатов опросника GerdQ в процессе лечения в группе пациентов, принимающих алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы (n = 43)

● **Table 3.** Evaluation of changes in GerdQ scores during treatment in the group of patients taking alendronate in the form of non-dissolving tablets (n = 43)

Группа	До начала лечения бисфосфонатами	Через 6 мес. на фоне лечения нерастворимой формой алендроната	Р-критерий
≥8 баллов	12 (27,9%)	17 (39,5%)	
Общее количество баллов (медиана)	5 (0–18)	7 (0–18)	0,005
Медиана баллов в группе А	3 (0–6)	4 (0–6)	0,002
Медиана баллов в группе В	2 (0–6)	3 (0–6)	NaN
Медиана баллов в группе С	1 (0–6)	2 (0–6)	NaN

● **Таблица 4.** Баллы по результатам опросника GerdQ через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами при сравнении групп пациентов, получающих растворимую и нерастворимую формы алендроната

● **Table 4.** GerdQ scores after 6 months of the treatment with bisphosphonates by comparison of groups of patients receiving soluble and insoluble forms of alendronate

Группа	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43	Р-критерий
≥8 баллов	15 (33,3%)	17 (39,5%)	
Общее количество баллов (медиана)	5 (0–18)	7 (0–18)	0,04
Медиана баллов в подгруппе А	3 (0–6)	4 (0–6)	0,03
Медиана баллов в подгруппе В	1 (0–6)	3 (0–6)	NaN
Медиана баллов в подгруппе С	2 (0–6)	2 (0–6)	0,015

Во 2-й группе (n = 43) было выявлено 30 (69,7%) пациентов без повреждения слизистой оболочки пищевода, рефлюкс-эзофагит степени А – у 10 (23,3%), степени В – у 1 (2,3%) и степени С – у 2 (4,7%). Кроме того, у 4 (9,3%) выявлены гастродуоденальные язвы, в то время как у 14 (32,5%) пациентов были обнаружены гастродуоденальные эрозии (табл. 7).

Эндоскопические данные после 6 мес. лечения бисфосфонатами

В 1-й группе пациентов (n = 45) эндоскопия показала слизистую оболочку пищевода без повреждения у 31 (68,9%) пациентки, у 10 (22,2%) пациенток был обнаружен рефлюкс-эзофагит степени А, ГЭРБ степени В –

у 2 (4,45%) и степени С – у 2 (4,45%) (табл. 6). У 6 (13,3%) пациенток были обнаружены гастродуоденальные язвы, а у 16 (35,5%) – гастродуоденальные эрозии.

Во 2-й группе (n = 43) было выявлено 26 (63,7%) пациентов без повреждения слизистой оболочки, рефлюкс-эзофагит степени А – у 11 (25,5%), степени В – у 2 (4,7%), степени С – у 2 (4,7%), а также степени D – у 2 (4,7%). Гастродуоденальные язвы у 6 (14%), в то время как у 17 (39,5%) пациенток были обнаружены гастродуоденальные эрозии (табл. 8).

Таким образом, в группе пациентов, принимающих алендронат в растворимой форме, увеличилось количество пациентов с рефлюкс-эзофагитом степени А на 3,3%. В группе пациентов, принимающих алендронат в виде

- **Таблица 5.** Оценка степени тяжести ГЭРБ по данным эндоскопического исследования до начала лечения бисфосфонатами
 ● **Table 5.** Endoscopic evaluation of the severity of GERD before initiation of bisphosphonate therapy

Степени тяжести по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита, MUSE	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43
A	9 (20%)	10 (23,3%)
B	2 (4,45%)	1 (2,3%)
C	2 (4,45%)	2 (4,7%)
D	-	-
Норма	32 (71,1%)	30 (69,7%)

- **Таблица 6.** Оценка степени тяжести ГЭРБ по данным эндоскопического исследования через 6 мес. лечения бисфосфонатами
 ● **Table 6.** Endoscopic evaluation of the severity of GERD after 6-month therapy with bisphosphonates

Степени тяжести по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита, MUSE	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43
A	10 (22,2%)	11 (25,5%)
B	2 (4,45%)	2 (4,7%)
C	2 (4,45%)	2 (4,7%)
D	-	2 (4,7%)
Норма	31 (68,9%)	26 (60,4%)

- **Таблица 7.** Эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения до начала лечения по данным эндоскопического исследования
 ● **Table 7.** Erosive and ulcerous lesions of gastroduodenal zone before initiation of treatment, based on patients' endoscopic findings

Характер поражения	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43
Язва	5 (11,1%)	4 (9,3%)
Эрозия	15 (32%)	14 (32,5%)
Норма	25 (64%)	25 (58,2%)

- **Таблица 8.** Эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения до начала лечения по данным эндоскопического исследования через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами

- **Table 8.** Erosive and ulcerous lesions of gastroduodenal zone before initiation of treatment based on patients' endoscopic findings after 6-month treatment with bisphosphonates

Характер поражения	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43
Язва	6 (13,3%)	6 (14%)
Эрозия	16 (35,5%)	17 (39,5%)
Норма	23 (51,2%)	20 (46,5%)

нерастворяющейся таблетированной формы, отмечалось увеличение количества пациентов с рефлюкс-эзофагитом степени А на 2,2%, степеней В, С и D на 2,4%. Также увеличилось количество случаев гастродуоденальной язвы на 2,2 и 4,7% в 1-й и 2-й группах соответственно. Число гастродуоденальных эрозий возросло на 3,5% в 1-й группе и на 7% во 2-й группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одновременное применение у коморбидных пациентов бисфосфонатов и НПВП было связано с более тяжелыми симптомами и более высокой частотой повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, что свиде-

тельствует о необходимости внимания при применении нескольких пероральных препаратов. Симптомы были менее выражены у пациентов, получавших алендронат в растворимой форме (в виде буферного раствора), что указывает на важность выбора оптимального перорального бисфосфоната для каждого пациента. Сегодня в мире существует единственный препарат алендроновой кислоты в виде шипучей таблетки, образующий буферный раствор, – препарат Биносто 70 мг. Препарат зарегистрирован более чем в 50 странах мира, в т. ч. и в России.



Поступила / Received 03.03.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2021
 Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

- Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(6):1–7. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23986>.
- Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Наумов А.В. Коморбидный пациент – герой нашего времени. *Доктор.Ру. Амбулаторный прием*. 2014;(5 Suppl.): 31–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23388315>.
- Ho K.Y., Gwee K.A., Cheng Y.K., Yoon K.H., Hee H.T., Omar A.R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res*. 2018;11:1937–1948. doi: 10.2147/JPR.S168188.
- Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Dömötör Z.R., Vörhendi N., Hanák L., Hegyi P., Kiss S., Csiki E. et al. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573976. doi: 10.3389/fendo.2020.573976.
- Gong E.J., Jung K.W., Min Y.W., Hong K.S., Jung H.K., Son H.J. et al. Validation of the Korean Version of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):91–99. doi: 10.5056/jnm18133.
- Lei W.Y., Chang W.C., Wen S.H., Yi C.H., Liu T.T., Hung J.S. et al. Predicting factors of recurrence in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective follow-up analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819864549. doi: 10.1177/1756284819864549.
- Almadi M.A., Almousa M.A., Althwainy A.F., Altamimi A.M., Alamoudi H.O., Alshamrani H.S. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux in a cohort of Saudi Arabians: a study of 1265 subjects. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):248–254. doi: 10.4103/1319-3767.136982.
- Asaoka D., Nagahara A., Hojo M., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K. et al. Association of medications for lifestyle-related diseases with reflux esophagitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1507–1515. doi: 10.2147/TCRM.S114709.
- Kim S.H., Jeong J.B., Kim J.W., Koh S.J., Kim B.G., Lee K.L. et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10994–10999. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10994.
- Knopp-Sihota J.A., Cummings G.G., Homik J., Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr*. 2013;13:36. doi: 10.1186/1471-2318-13-36.
- Asaoka D., Nagahara A., Hojo M., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K. et al. Efficacy of alfacalcidol and alendronate on lumbar bone mineral density in osteoporotic patients using proton pump inhibitors. *Biomed Rep*. 2016;5(2):165–170. doi: 10.3892/br.2016.710.
- Ghirardi A., Scotti L., Vedova G.D., D'Oro L.C., Lapi F., Cipriani F. et al. Oral bisphosphonates do not increase the risk of severe upper gastrointestinal complications: a nested case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:5. doi: 10.1186/1471-230X-14-5.

References

- Gubanov G.V., Belyaeva YU.N., Shemetova G.N. Comorbid patient: stages of formation, risk factors and management tactics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;(6):1–7. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23986>.
- Vertkin A.L., Khovassova N.O., Naumov A.V. A comorbid patient is a hero of our time. *Doktor.Ru. Ambulatory reception = Doctor.Ru. Outpatient Appointment*. 2014;(55): 31–36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23388315>.
- Ho K.Y., Gwee K.A., Cheng Y.K., Yoon K.H., Hee H.T., Omar A.R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res*. 2018;11:1937–1948. doi: 10.2147/JPR.S168188.
- Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1): 155–168. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Dömötör Z.R., Vörhendi N., Hanák L., Hegyi P., Kiss S., Csiki E. et al. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573976. doi: 10.3389/fendo.2020.573976.
- Gong E.J., Jung K.W., Min Y.W., Hong K.S., Jung H.K., Son H.J. et al. Validation of the Korean Version of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):91–99. doi: 10.5056/jnm18133.
- Lei W.Y., Chang W.C., Wen S.H., Yi C.H., Liu T.T., Hung J.S. et al. Predicting factors of recurrence in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective follow-up analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819864549. doi: 10.1177/1756284819864549.
- Almadi M.A., Almousa M.A., Althwainy A.F., Altamimi A.M., Alamoudi H.O., Alshamrani H.S. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux in a cohort of Saudi Arabians: a study of 1265 subjects. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):248–254. doi: 10.4103/1319-3767.136982.
- Asaoka D., Nagahara A., Hojo M., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K. et al. Association of medications for lifestyle-related diseases with reflux esophagitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1507–1515. doi: 10.2147/TCRM.S114709.
- Kim S.H., Jeong J.B., Kim J.W., Koh S.J., Kim B.G., Lee K.L. et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10994–10999. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10994.
- Knopp-Sihota J.A., Cummings G.G., Homik J., Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr*. 2013;13:36. doi: 10.1186/1471-2318-13-36.
- Asaoka D., Nagahara A., Hojo M., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K. et al. Efficacy of alfacalcidol and alendronate on lumbar bone mineral density in osteoporotic patients using proton pump inhibitors. *Biomed Rep*. 2016;5(2):165–170. doi: 10.3892/br.2016.710.
- Ghirardi A., Scotti L., Vedova G.D., D'Oro L.C., Lapi F., Cipriani F. et al. Oral bisphosphonates do not increase the risk of severe upper gastrointestinal complications: a nested case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:5. doi: 10.1186/1471-230X-14-5.

Информация об авторах:

Шафиева Ирина Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б; ifabtdf@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный специалист по гериатрии, Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; osteoporosis@gmail.com

Шафиева Алена Витальевна, студент 6-го курса лечебного факультета, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; alyona.go123@gmail.com

Князев Никита Алексеевич, врач травматолог-ортопед, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б; n.knuazev.bass@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Shafieva, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist of the Highest Qualification Grade, Head of Endocrinology and Osteoporosis Department, Clinics of Samara State Medical University; 165B, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia; ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair for Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Chief External Expert in Geriatrics, Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia; osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva, 6th year Student of the Medical Faculty, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; alyona.go123@gmail.com

Nikita A. Kniazhev, Traumatologist, Clinics of Samara State Medical University; 165b, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia; n.knuazev.bass@gmail.com

Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей

В.Ф. Семиглазов^{1,2✉}, vsemiglazov@mail.ru, А.И. Целуйко¹, И.А. Балдуева¹, Т.Л. Нехаева¹, А.С. Артемьева¹, А.Г. Кудайбергенова¹, С.А. Проценко¹, А.В. Новик¹, В.В. Семиглазов¹, Р.В. Донских¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, Р.С. Песоцкий¹, В.С. Аполлонова¹, П.В. Криворотко^{1,2}, А.М. Беляев^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Иммуноонкология – быстроразвивающееся направление в медицине. Комбинированные виды терапии уже исследованы во многих клинических испытаниях разных типов опухолей. В последние годы разработана терапия чек-пойнт-блокады с помощью моноклональных антител, таргетно воздействующих на цитологические Т-лимфоциты. Так, ингибирование двух генных регуляторов – CTLA 4 и PD1 или лиганда к нему PD-L1 – способно восстановить опосредованную Т-клеточную регрессию опухоли при ее многих локализациях. В статье на примере рака молочной железы (РМЖ) рассматривается ряд основных направлений иммунологии и иммунотерапии: роль Т-лимфоцитов, вакцин, биомаркеры иммунотерапии. В основе используемого авторами лечения применялась инновационная технология аутологичной дендритно-клеточной вакцины на основе высокоиммуногенных раково-тестикулярных антигенов для иммунотерапии злокачественных новообразований. В качестве инновационного решения для лечения больных РМЖ выбрана технология специфической иммунотерапии на основе РТА⁺-активированных аутологичных дендритных клеток (ДК). По результатам лечения клинически значимый противоопухолевый эффект был достигнут у 73,7% больных. Медиана безрецидивной выживаемости 8,3 мес. (95% CI 6,5–9,9 мес.), осложнения 3–4-й степени не зарегистрированы, 1–2-й степени отмечены у 57% пациентов. Иммунологический эффект в лабораторных тестах зарегистрирован у 92% больных. Таким образом, аутологичные ДК, нагруженные раково-тестикулярными антигенами, могут рассматриваться в качестве паллиативной дендритной вакцинотерапии у больных метастатическим РМЖ с исчерпанными возможностями стандартного лечения.

Также представлены результаты иммунологических исследований прогностического и предиктивного значения иммунологического ответа с точки зрения патоморфологии и общей иммунологии, включая инфильтрирующие опухоль Т-лимфоциты (TILs, CD3, CD4, CD8), их количественное соотношение и корреляцию с регуляторными генами (PD-1, PD-L1, FOXP3). Приведены результаты общего анализа, включавшего данные 2 148 пациентов из 9 центров, который подтвердил сильную прогностическую роль инфильтрирующих опухоль стромальных лимфоцитов (sTILs) при раннем трижды негативном РМЖ.

Ключевые слова: иммунотерапия, злокачественные опухоли, Т-лимфоциты, PD1, PD-L1

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Проценко С.А., Новик А.В., Семиглазов В.В., Донских Р.В., Семиглазова Т.Ю., Песоцкий Р.С., Аполлонова В.С., Криворотко П.В., Беляев А.М. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. *Медицинский совет*. 2021;(4):248–257. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors

Vladimir F. Semiglazov^{1,2✉}, vsemiglazov@mail.ru, Andrei I. Tseluiko¹, Irina A. Baldueva¹, Tatyana L. Nekhaeva¹, Anna S. Artemyeva¹, Asel G. Kudaybergenova¹, Svetlana A. Protsenko¹, Aleksey V. Novik¹, Vladislav V. Semiglazov¹, Roman V. Donskikh¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Roman S. Pesotskiy¹, Vera S. Apollonova¹, Petr V. Krivorotko^{1,2}, Aleksey M. Belyaev^{1,2}

¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Immuno-oncology is a rapidly developing field in medicine. Drug combination therapies have already been studied in many clinical trials of different types of tumours. In recent years, a checkpoint inhibition therapy with monoclonal antibodies that target cytological T-lymphocytes has been developed. Thus, inhibition of two regulator genes CTLA 4 and PD1 or PD-L1 ligand to it is able to restore mediated T-cell tumour regression in its many localizations. The article considers a number of key fields of immunology and immunotherapy through a specific example of breast cancer (BC): the role of T-lymphocytes, vaccines, biomarkers of immunotherapy. The treatment used by the authors was based on an innovative technology of autologous

dendritic cell-based vaccine based on highly immunogenic cancer/testis antigens (CTA) for immunotherapy of malignant tumours. The technology of specific CTA+-activated autologous dendritic cells (DC)-based immunotherapy was chosen as an innovative solution for the treatment of breast cancer patients. The treatment results showed that a clinically significant anti-tumour effect was achieved in 73.7% of patients. Median disease-free survival was 8.3 months (95% CI 6.5-9.9 months), no grade 3-4 complications were recorded, grade 1-2 complications were observed in 57% of patients. The immunological effect in laboratory tests was recorded in 92% of patients. Thus, autologous DCs loaded with cancer/testis antigens can be considered as palliative dendritic vaccine therapy in patients with metastatic breast cancer who have exhausted standard treatment options.

Also, the authors presented the results of immunological studies of the prognostic and predictive significance of the immunological response from the perspective of pathomorphology and general immunology, including tumour-infiltrating T-lymphocytes (TILs, CD3, CD4, CD8), their quantitative ratio and correlation with regulatory genes (PD-1, PD-L1, FOXP3). The results of overall analysis comprising data of 2,148 patients from 9 centers confirmed the strong prognostic role of stromal tumour-infiltrating lymphocytes (sTILs) in early triple-negative breast cancer.

Keywords: immunotherapy, malignant tumors, T-lymphocytes, PD 1, PD-L1, prognosis

For citation: Semiglazov V.F., Tseluiko A.I., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Artemyeva A.S., Kudaybergenova A.G., Protsenko S.A., Novik A.V., Semiglazov V.V., Donskikh R.V., Semiglazova T.Yu., Pesotskiy R.S., Apollonova V.S., Krivorotko P.V., Belyaev A.M. Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):248–257. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Т-лимфоциты играют критическую роль в онкоиммунологии, что доказывается их наличием в гистологических препаратах опухолей у длительно выживающих онкологических пациентов. Опухоли разрегулируют различные защитные механизмы напрямую или косвенно, подавляя способность Т-клеток достигать опухолевого ложе, снижая чувствительность к иммунотерапии. Многочисленные исследования демонстрируют корреляцию между наличием опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (TILs) и беспрогрессивной и общей выживаемостью, как бы подчеркивая центральную роль Т-клеток в противоопухолевом иммунитете [1–4].

В последние годы разработана терапия чек-пойнт-блокады с помощью моноклональных антител, таргетно воздействующих на цитологические Т-лимфоциты. В частности, ингибирование двух генных регуляторов – CTLA 4 (цитотоксического Т-лимфоцитарного протеина 4) и программированного протеина Т-клеточной гибели (PD1) или лиганда к нему (PD-L1) – способно восстановить опосредованную Т-клеточную регрессию опухоли при многих локализациях опухоли, включая меланому, рак легкого, яичников, рак мочевого пузыря, почечно-клеточную карциному, колоректальный рак, гастроинтестинальный рак, карциному эндометрия.

Опухолевые клетки заставляют иммунную систему рано включать механизм «контрольных точек» (checkpoint), отключая атаку иммунных клеток. Блокировка эффекта пути checkpoint может восстановить нормальную противоопухолевую активность иммунных клеток.

Ряд моноклональных антител (иммунных чек-пойнт-ингибиторов) уже зарегистрированы в России:

- Ниволумаб для лечения немелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, меланомы, почечно-клеточного рака, колоректального рака.

- Ипилиумаб для лечения рака почки, рака шейки матки и других солидных опухолей с экспрессией CTLA-4.

- Атезолизумаб для лечения распространенного рака молочной железы (РМЖ) и других опухолей с экспрессией PD1 и лиганда к нему PD-L1.

Другие иммуноонкологические препараты, зарегистрированные в РФ:

- Пембролизумаб (рак эндометрия, РМЖ).
- Комбинация «ниволумаб + ипилиумаб».
- Дурвалумаб.
- Пролголимаб.
- Авелумаб¹ [5].

Получено разрешение Минздрава на использование вакцины на основе дендритных клеток (ДК), активированных опухолью *in vivo* при меланоме, дендритноклеточной вакцины (ДК-вакцины) на основе раково-тестикулярных антигенов для лечения сарком мягких тканей, метастатического РМЖ.

Вакциноterapia метастатического рака молочной железы на основе дендритных клеток и динамика показателей иммунологического статуса

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова научным отделом онкоиммунологии проведено исследование, в которое было включено 22 пациента. Все пациенты получили от 4 до 20 циклов комплексной полихимиотерапии и к моменту начала вакцинотерапии аутологичными активированными дендритными клетками имели метастазы в лимфатических узлах, печени, костях, легких. Больные получили от 1 до 20 введений ДК-вакцины.

В основе используемого лечения применялась инновационная технология аутологичной ДК-вакцины на основе высокоиммуногенных раково-тестикулярных антигенов (РТА) для иммунотерапии злокачественных новообразований.

¹ Roche's Tecentriq in combination with chemotherapy (including Abraxane) meets primary endpoint of improved pathological complete response, regardless of PD-L1 status, as initial treatment for people with early triple-negative breast cancer. 2020. Available at: <https://www.roche.com/media/releases/mod-cor-2020-06-18.htm>.

ДК-вакцина представляет собой суспензию аутологических ДК онкологического пациента, нагруженных опухолевыми антигенами *in vitro*, и введенную обратно больному. Механизм действия заключается в генерации специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа на опухолевые антигены, представленные ДК, вследствие которого возможно отторжение опухоли.

РТА представляют собой группу белков, которые считаются одними из наиболее перспективных в качестве мишеней для иммунотерапии. Было установлено, что РТА экспрессируются в ткани яичек, плаценте и отсутствуют в нормальных тканях. В настоящее время известно более 70 семейств генов РТА, многие из которых изучаются в качестве мишеней для вакцинотерапии и адоптивной клеточной терапии.

Недавно выявлены эпитопы NY-ESO-1-антигена, ассоциированные с аллелями DRB1, DRB4, DRB5 HLA II класса, распознаваемые CD4+Т-лимфоцитами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи. Установлена центральная роль CD4+Т-клеток в индукции и регуляции антиген-специфических CD8+-цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). Менее известным остается значение CD4+Т-клеток в реализации клеточного и гуморального иммунитета, инициированного NY-ESO-1-антигеном у больных РМЖ. Можно предположить, что NY-ESO-1/CD4+Т-лимфоциты модулируют направленность Th1-клеточного и Th2-гуморального иммунного ответа, определяя профиль продукции цитокинов, в т. ч. в опухолевом микроокружении. Кроме того, антиген-презентирующие ДК в опухолевом микроокружении могут повлиять на активность Th0 (наивные Т-хелперы) и реализацию вакциноопосредованного противоопухолевого иммунного ответа.

В соответствии с этим в качестве инновационного решения для лечения больных РМЖ выбрана технология

специфической иммунотерапии на основе РТА+-активированных аутологических ДК.

Критерии проведения иммунотерапии: 1) предоставление письменного информированного согласия, 2) возраст старше 18 лет, 3) гистологически подтвержденный диагноз «РМЖ», 4) наличие биологического материала для оценки генетических маркеров, 5) объективно оцениваемые опухолевые очаги, 6) функциональный статус 0–1 балл по шкале ECOG, 7) ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед., 8) прогрессирование после стандартной терапии РМЖ, 9) предшествующее лечение не менее чем 4 нед., 10) восстановление после нежелательных явлений предшествующего лечения, 11) отсутствие прогрессирующих метастазов в головном мозге (после радио- или хирургического лечения), не требующих применения глюкокортикоидов, 12) лабораторные показатели: отсутствие признаков токсичности ≥ 2-й степени (в т. ч. лимфопении ≥ 2-й степени), допускается повышение трансаминаз 2-й степени при поражении печени, повышение щелочной фосфатазы 3-й степени при поражении костей, снижение гемоглобина 2-й степени (для повышения гемоглобина допустимы гемотрансфузии).

РЕЗУЛЬТАТЫ

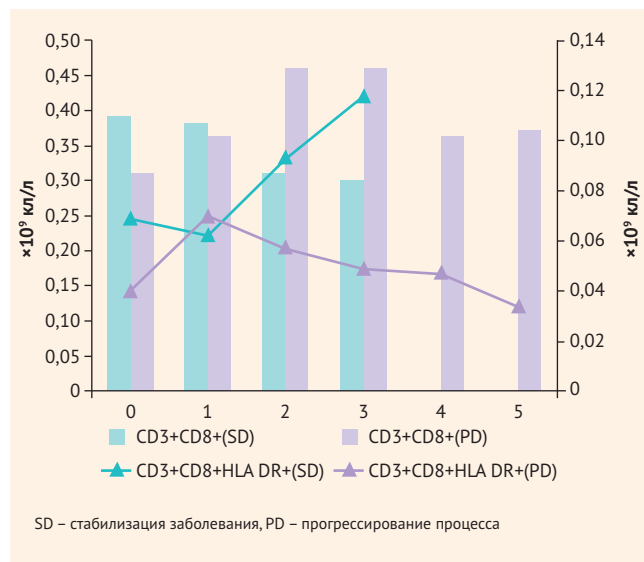
Характерно, что у всех больных РМЖ наблюдалось снижение показателей клеточного иммунитета: абсолютного содержания Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, что можно расценивать как токсический эффект предшествующего лечения (табл. 1). Также можно было наблюдать повышенное количество двойных положительных Т-лимфоцитов и увеличенное исходное содержание НКТ-клеток.

- **Таблица 1.** Количественное содержание основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных раком молочной железы до ДК-вакцинотерапии ($\times 10^9$ кл/л)
- **Table 1.** Quantitative count of major lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of patients with breast cancer before DC-based vaccine therapy ($\times 10^9$ cells/l)

Показатель	ER+, PR+, Her2neu- (n = 11) ($\times 10^9$ кл/л)	ER-, PR-, Her2neu- (n = 5) ($\times 10^9$ кл/л)	ER+, PR+, Her2neu+ (n = 2) ($\times 10^9$ кл/л)	ER-, PR-, Her2neu+ (n = 1) ($\times 10^9$ кл/л)	Референсные значения ($\times 10^9$ кл/л)
CD3+CD4+	0,39 ± 0,05	0,51 ± 0,13	0,65 ± 0,002	0,23	0,57–1,4
CD3+CD4+HLADR+	0,047 ± 0,009	0,037 ± 0,001	0,041 ± 0,001	0,01	0,011–0,055
CD3+CD8+	0,36 ± 0,08	0,31 ± 0,08	0,3	0,18	0,37–1,0
CD3+CD8+HLADR+	0,067 ± 0,01	0,021 ± 0,002	0,03 ± 0,001	0,021	0,006–0,11
CD3–CD19+	0,14 ± 0,01	0,026 ± 0,005	0,2 ± 0,001	0,055	0,04–0,4
CD3–CD16+CD56+	0,19 ± 0,027	0,11 ± 0,09	0,11 ± 0,005	0,21	0,12–0,37
CD3+CD16+CD56+	0,09 ± 0,01	0,047 ± 0,013	0,06 ± 0,003	0,028	0,007–0,16
CD4+CD25+CD127+	0,035 ± 0,004	0,063 ± 0,015	0,05	0,024	0,024–0,1
CD3+CD4+CD8+	0,023	0,013 ± 0,005	0,013 ± 0,005	0,018	0,005–0,015

● **Рисунок 1.** Динамика абсолютного содержания ЦТЛ (CD3+CD8+) и активированных ЦТЛ (CD3+CD8+HLA-DR+) в периферической крови больных с метастатическим раком молочной железы, несущим ER+, PR+, Her2neu-, в процессе ДК-вакцинотерапии

● **Figure 1.** Changes in absolute counts of CTLs (CD3+CD8+) and activated CTLs (CD3+CD8+HLA-DR+) in the peripheral blood of patients with ER+, PR+, Her2neu metastatic breast cancer during DC-based vaccine therapy



Между группами пациентов, выделенными по экспрессии ER, PR, Her2/neu, не наблюдали достоверных различий в иммунологических показателях, определенных до ДК-вакцинотерапии. Однако характер динамики этих показателей в процессе ДК-вакцинотерапии был различен в когортах ER+, PR+, Her2neu- и ER-, PR-, Her2neu-, а также у больных, ответивших и не ответивших на лечение. Остальные когорты были слишком малочисленны для того, чтобы получить достоверные результаты.

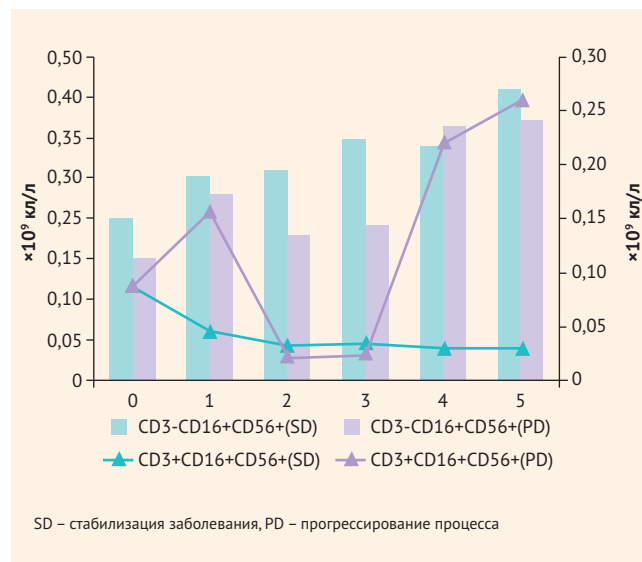
Анализ субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов в периферической крови больных группы ER+, PR+, Her2neu- продемонстрировал тенденцию к уменьшению абсолютного содержания ЦТЛ у пациентов со стабилизацией заболевания на фоне увеличения количества активированных ЦТЛ, в то время как при прогрессировании процесса количество активированных ЦТЛ значительно снижалось (рис. 1).

При стабилизации заболевания в процессе вакцинотерапии увеличивается абсолютное содержание естественных киллерных клеток (CD3-CD16+CD56+) и падает количество НКТ-клеток. При прогрессировании заболевания наблюдается противоположная тенденция (рис. 2).

Наблюдается также различная динамика абсолютного содержания регуляторных Т-лимфоцитов CD4+CD25^{bright}CD127^{low} в крови этой категории больных с разным эффектом лечения: при прогрессировании процесса эта субпопуляция лимфоцитов увеличивается, а при стабилизации заболевания – уменьшается (рис. 3).

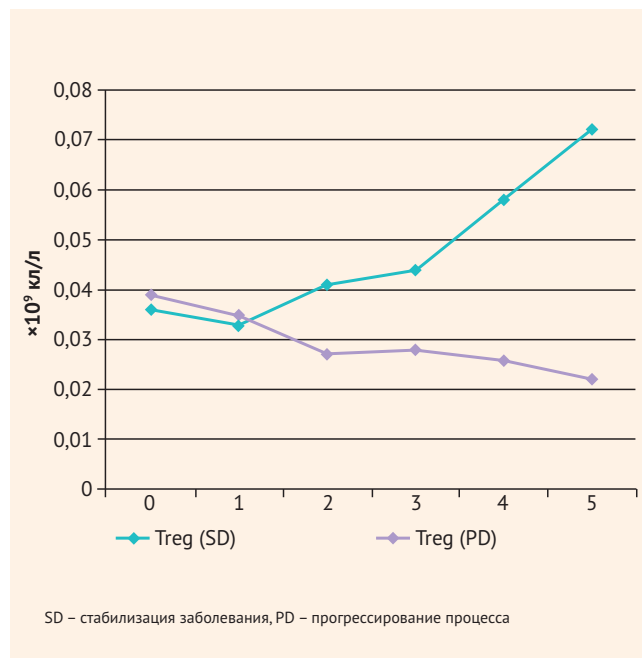
● **Рисунок 2.** Динамика абсолютного содержания НК- и НКТ-клеток в периферической крови больных с метастатическим раком молочной железы, несущим ER+, PR+, Her2neu-, в процессе ДК-вакцинотерапии

● **Figure 2.** Changes in absolute counts of NK- and NKT-cells in the peripheral blood of patients with ER+, PR+, Her2neu metastatic breast cancer during DC-based vaccine therapy



● **Рисунок 3.** Динамика абсолютного содержания регуляторных Т-лимфоцитов CD4+CD25^{bright}CD127^{low} в периферической крови больных с метастатическим раком молочной железы, несущим ER+, PR+, Her2neu- в процессе ДК-вакцинотерапии

● **Figure 3.** Changes in absolute counts of regulatory T-cells CD4+CD25^{bright}CD127^{low} in the peripheral blood of patients with ER+, PR+, Her2neu-metastatic breast cancer during DC-based vaccine therapy



● **Таблица 2.** Оценка эффективности вакцинотерапии аутологичными активированными дендритными клетками больных метастатическим раком молочной железы

● **Table 2.** Evaluation of the effectiveness of autologous activated dendritic cell-based vaccine therapy in patients with metastatic breast cancer

Пациенты	Полный/частичный регресс	Стабилизация	Прогрессирование
ER+, PR+, Her2neu-	5%	27,2%	12%
ER-, PR-, Her2neu-	5%	7,2%	12%
ER-, PR-, Her2neu+	-	7,2%	3%
ER+, PR+, Her2neu+	-	22,1%	-
Итого	10%	63,7%	27%

Клинически значимый противоопухолевый эффект достигнут у 73,7% больных: частичный регресс – 3 (20%), стабилизация опухолевого процесса – 7 (63,7%), прогрессирование заболевания – 4 (30%) (табл. 2).

Медиана безрецидивной выживаемости 8,3 мес. (95% CI 6,5–9,9 мес.), осложнения 3–4-й степени не зарегистрированы, 1–2-й степени отмечены у 57% пациенток. Иммунологический эффект в лабораторных тестах зарегистрирован у 92% больных.

ВЛИЯНИЕ МАРКЕРОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Одним из наиболее важных открытий в иммунологии была идентификация субпопуляции CD4+-Т-клеток. CD4+-Т-клетки могут идентифицироваться в субпопуляции, обозначаемые как Th1, Th2, Th17, ответственные за выработку наборов цитокинов, воздействующих на различные мишени и играющих роль при различных воспалительных заболеваниях.

Подгруппа CD4+-Т-клеток также играет роль в опухолевом иммунитете. Изобилие Th1-Т-клеток в опухолевом инфильтрате ассоциируется с лучшим прогнозом из-за того, что Th1-активированные макрофаги эффективны в разрушении опухолевых клеток. В противоположность этому преобладание Th2-клеток часто отражает плохой исход, возможно, потому, что Th2-цитокины ингибируют развитие Th1-клеток.

Клетки памяти могут происходить из эффекторных клеток, которые не погибли в конце иммунного ответа. Или, возможно, клетки памяти развиваются особым путем из эффекторных клеток. Хотя этот вопрос еще не решен полностью, все же известно, что мемориальные клетки экспрессируют антиапоптотические протеины, которые и удерживают их живыми с медленным прохождением клеточных циклов. Самообновляясь, они приобретают характеристики стволовых клеток. При CD4+-мемориальных клетках их выживаемость и низкий уровень пролиферации управляются цитокином IL17, продуцируемым стромальными клетками во многих тканях.

Клетки памяти (мемориальные клетки) являются и гетерогенными по особенностям миграции и функции. Две наиболее крупных подгруппы мемориальных Т-клеток обозначаются как центральные и эффекторные Т-клетки. Центральные

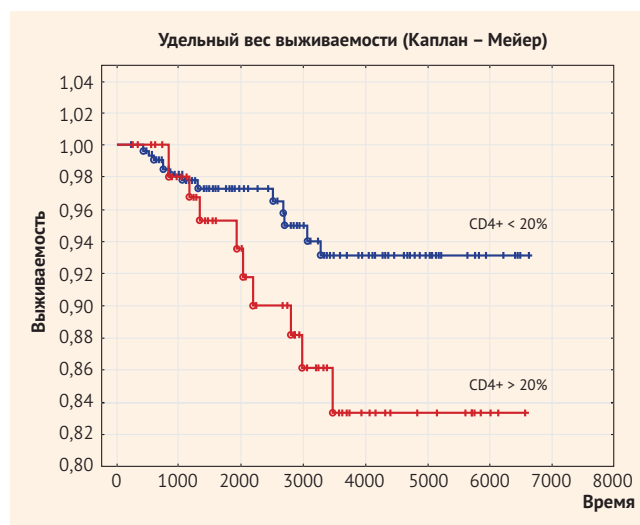
мемориальные клетки мигрируют преимущественно во вторичные лимфоидные органы. Сами по себе они не являются сильными эффекторами, но способны быстро пролиферировать на антигенной основе и генерировать большой пул эффекторных Т-клеток.

Способность к иммунологической памяти является главным признаком адаптивного иммунного ответа и, скорее всего, играет ключевую роль в установлении эффективного противоопухолевого иммунитета.

Среди исследуемых нами пациентов у 296 женщин определено процентное содержание CD4+, равное или менее 20%. 10-летняя общая выживаемость больных в указанных группах достигла 93%. У остальных пациентов (T1-2N0) процентное содержание CD4+ превысило 20%. 10-летняя общая выживаемость больных была достоверно ниже 82% (рис. 4).

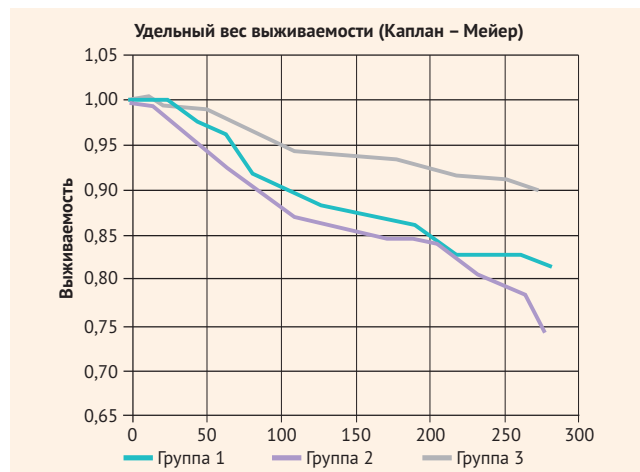
● **Рисунок 4.** Кривые 10-летней общей выживаемости в зависимости от уровня CD4+

● **Figure 4.** 10-year CD4+ -dependent overall survival curves



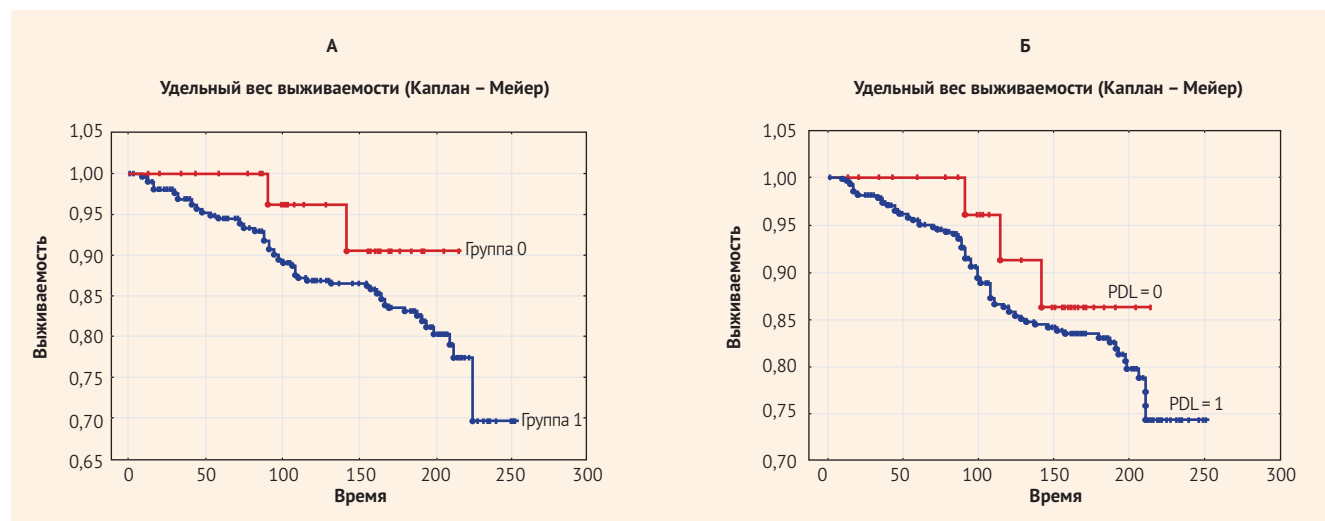
● **Рисунок 5.** Показатели и кривые безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня CD3+-лимфоцитов в строме опухоли (группа 1 – 0–5%, группа 2 – 5–20%, группа 3 – более 20%)

● **Figure 5.** Indicators and stromal CD3+ TIL-dependent recurrence-free survival curves (group 1 – 0–5%, group 2 – 5–20%, group 3 – more than 20%)



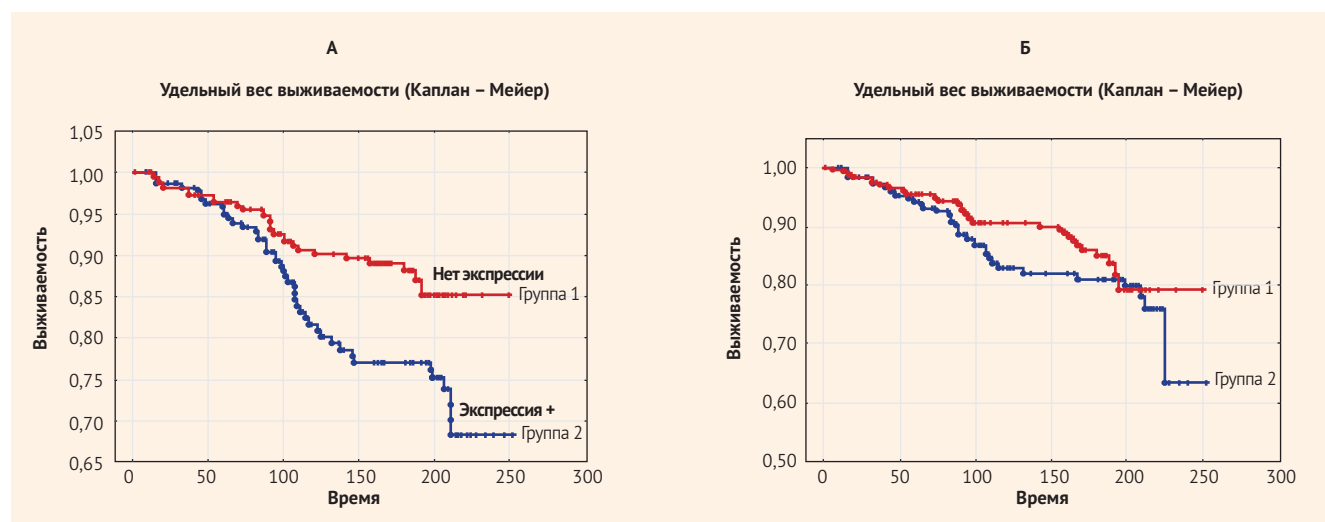
● **Рисунок 6.** Показатели 10-летней безрецидивной (А) и общей выживаемости (Б) в зависимости от экспрессии PD-L1 на эпителиальных опухолевых клетках (группа 0 – нет экспрессии, группа 1 – экспрессия выявлена в клетках опухоли и внутриопухолевых лимфоцитах) [7]

● **Figure 6.** Rates of tumour cell PD-L1 expression-dependent 10-year recurrence-free (A) and overall survival (B) (group 0 - no expression, group 1 - expression was detected in tumour cells and intratumoral lymphocytes) [7]



● **Рисунок 7.** Кривые безрецидивной выживаемости в зависимости от экспрессии FOXP3 на внутриопухолевых лимфоцитах (группа 0 – экспрессия выявлена в любом количестве клеток, группа 1 – нет экспрессии (Каплана – Мейера))

● **Figure 7.** Intratumoral FOXP3 expression-dependent relapse-free survival curves (group 0 - expression was detected in any number of cells, group 1 - no expression (Kaplan-Meier))



Высокая степень лимфоидной инфильтрации, представленная CD3+, связана с более выраженной тенденцией к повышению безрецидивной выживаемости (рис. 5) [6]. Лимфоидная инфильтрация, представленная CD8+, увеличивает 10-летнюю и общую выживаемость, особенно > 10%.

Безрецидивная выживаемость была достоверно ($p = 0,0027$) выше в группе опухолей без экспрессии PD-L1 и составила 70% против 41% ($p = 0,02$). Общая выживаемость была выше в группе опухолей без экспрессии PD-L1 и составила 75% против 50% ($p = 0,04$) (рис. 6).

Наличие экспрессии FOXP3 при ER+ РМЖ на внутриопухолевых лимфоцитах достоверно связано с тенденцией к более низкому показателю общей выживаемости ($p = 0,06$).

Анализ литературы также показывает, что FOXP3 является маркером неблагоприятного прогноза исхода заболевания, особенно в группе ER+-карцином, но является фактором благоприятного прогноза в группе HER2+/ER- (рис. 7) [3, 6–11].

ИММУНОЛОГИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Химиотерапия модулирует опухолевое микроокружение путем изменения состава стромальных иммунных клеток. После неоадьювантной химиотерапии наблюдается снижение Т-регуляторных лимфоцитов и увеличение

Т-цитотоксических клеток как в тканях, так и в образцах крови. Общий анализ, включающий данные на 2 148 пациентов из 9 центров, подтвердил сильную прогностическую роль инфильтрирующих опухоль-стромальных лимфоцитов (sTILs) при раннем трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ). При высоком уровне sTILs наблюдалась превосходная выживаемость. Как полагают S. Loi et al. [8], степень лимфоцитарной стромальной инфильтрации (TILs) целесообразно интегрировать в клиничко-патоморфологическую модель пациентов с ТНРМЖ. TILs в постнеоадьювантной резидуальной опухоли представляется все более важным стратификационным маркером в клинических испытаниях, повышающим интерес к иммунологическим стратегиям во время и после неоадьювантной химиотерапии. В настоящее время признано, что противоопухолевый эффект химиотерапии частично осуществляется через модуляцию в иммунной системе, через процесс, обозначаемый как иммуногенная клеточная смерть [8, 9].

Оценка TILs в резидуальной опухоли после неоадьювантной химиотерапии может привести дополнительную прогностическую информацию при сравнении с исходным TILs и может частично отражать реакцию иммунного микроокружения на химиотерапию. Это подтверждается наблюдениями, показывающими, что проведение химиотерапии приводит к привлечению и активации TILs в ложе опухоли. Подобным образом у пациентов с HER2-позитивным РМЖ демонстрируется увеличение TILs после экспозиции к трастузумабу через иммуопосредованный механизм моноклональных антител [10, 12]. Поэтому TILs в резидуальной опухоли по своей природе отличается от исходной TILs (baseline TILs) и может отражать противоопухолевый иммунный ответ на проводимое неоадьювантное лечение.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ИММУННЫЕ ЧЕК-ПОЙНТЫ

В испытании NeoTRIP (с участием Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова) при первоначальной оценке в декабре 2019 г. дополнение чек-пойнт-ингибитора PD-L1 атезолизумаба к неоадьювантной химиотерапии наб-паклитакселом с карбоплатином достоверно не увеличивало частоту достижения патоморфологического полного регресса по сравнению с одной химиотерапией у пациентов с ранним РМЖ высокого риска или местно-распространенным ТНРМЖ. Согласно мультивариантному анализу сама экспрессия лиганда PD-L1 коррелировала с ответом на атезолизумаб [13]. Дизайн испытания NeoTRIP предусматривал в качестве первичной конечной точки изучить бессобытийную 5-летнюю выживаемость (Event-Free Survival, EFS) после рандомизации последнего пациента. На конференции по РМЖ (декабрь 2019 г.) в Сан-Антонио были представлены предварительные результаты, касающиеся только патоморфологического ответа на терапию, как это делается при оценке неоадьювантной химиотерапии.

Средний возраст включенных пациентов равнялся 50 годам (ранжирование от 21 до 79 лет). 49% пациентов имели местно-распространенный ТНРМЖ, 56% имели PD-L1-позитивное заболевание. Только у 13% пациентов не выявлялись метастазы в подмышечных лимфоузлах. Частота полных патоморфологических ответов не отличалась достоверно в изучаемых группах: 43,5% в группе с атезолизумабом против 40,8% в группе получавших одну химиотерапию.

Клинически полный ответ наблюдался у 29% пациентов в группе с атезолизумабом против 26,1% в контрольной группе (с одной химиотерапией). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 5,8% против 8,4% пациентов соответственно.

Эти предварительные результаты клинического испытания NeoTRIP были восприняты с некоторым удивлением, т.к. отличались от результатов испытания KEYNOTE-522, которое показало значительную пользу в достижении полного патоморфологического регресса (pCR) у получавших чек-пойнт-ингибитор пембролизумаб безотносительно экспрессии PD-L1 [14, 15].

Известно, что блокада PD-L1 может вызывать стойкие ответы при ТНРМЖ через иммунные механизмы в комбинации с классической химиотерапией. Так, исследование Impassion 130 показало, что добавление атезолизумаба к наб-паклитакселу улучшает как беспрогрессивную, так и общую выживаемость пациентов с PD-L1-позитивным метастатическим ТНРМЖ.

Последующее углубленное исследование в рамках NeoTRIP, включавшее оценку клеточной плотности по промежуточной трепан-биопсии (в ходе неоадьювантного лечения) и выделение иммунообогащенных групп пациентов (PD-L1/IC+) со стромальными и интратуморальными TILs, более точно показало непосредственный эффект одной неоадьювантной химиотерапии (карбоплатин + наб-паклитаксел) и антиPD-L1-иммунотерапии в комбинации с химиотерапией.

Оказалось, что достижение полного патоморфологического регресса (pCR) наблюдалось у 77,7% пациентов с отсутствием опухолевых клеток в промежуточной биопсии против 45,3% при их наличии ($p = 0,023$). Атезолизумаб конвертировал PD-L1-негативные опухоли (45,4%) в позитивные (74,6%). У пациентов, подвергавшихся одной неоадьювантной химиотерапии карбоплатина с наб-паклитакселом, выявлено снижение PD-L1-позитивности с 52,1 до 37,9%. Полный патоморфологический регресс с помощью атезолизумаба был наиболее высоким у пациентов в иммунообогащенной группе PD-L1-позитивных иммунных клеток со стромальными или интратуморальными TILs в сравнении с группой пациентов, получавших одну химиотерапию (86,9% vs 72,0%, $p = 0,02$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Высокая степень лимфоидной инфильтрации CD3+ свидетельствует о более выраженной тенденции к повышению показателей безрецидивной выживаемости ($p = 0,06$).

2. Содержание CD4+Т-лимфоцитов менее 20% свидетельствовало о хорошем прогнозе и высокой 10-летней общей выживаемости (93%). При содержании CD4+ более 20% 10-летняя выживаемость была ниже (82,0%, $p < 0,05$).
3. Выраженная (более 10%) лимфоидная инфильтрация CD8+ увеличивает показатели 10-летней безрецидивной (до 80%) и общей выживаемости (92%) у пациентов с ранним (pT1-N0) РМЖ.
4. Показатели безрецидивной 10-летней выживаемости были выше в группе без экспрессии PD-L1 (70%), чем при наличии экспрессии PD-L1 (41%) ($p = 0,04$).
5. Достижение полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) у пациентов с PD-L1+ и высоким уровнем стромальных и внутриопухолевых TILs+ с помощью

неоадьювантной терапии, включающей антиPD-L1 химиотерапию (карбоплатин + наб-паклитаксел), было выше, чем в группе пациентов, получавших одну химиотерапию (86% против 72,0%, $p = 0,021$).

6. Экспрессия FOXP3 при ER+ РМЖ связана со снижением показателя 10-летней общей выживаемости.
7. Аутологичные ДК, нагруженные раково-тестикулярными антигенами, могут рассматриваться в качестве паллиативной дендритной вакцинотерапии у больных метастатическим РМЖ с исчерпанными возможностями стандартного лечения.

Поступила / Received 11.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Список литературы

1. Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Донских Р.В., Палтуев Р.М., Семиглазов В.Ф. *Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы: руководство для врачей*. М.: СИМК; 2020. 232 с.
2. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В., Смирнова В.О., Артемьева А.С., Криворотко П.В. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(11):46–51. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/immunologiya_i_immunoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy.html.
3. Криворотко П.В., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Донских Р.В., Палтуев Р.М., Семиглазов В.Ф. *Иммунология рака молочной железы*. М.: СИМК; 2019. 204 с.
4. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruner G. et al. The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259–271. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
5. Emens L.A., Adams S., Barrios C.H., Dieras V.C., Iwata H., Loi S. et al. LBA16 IMpassion130: Final OS Analysis from the Pivotal Phase III Study of Atezolizumab + Nab-Paclitaxel vs Placebo + Nab-Paclitaxel in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(54):S1148. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2244.
6. Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., Смирнова В.О., Аполлонова В.С., Донских Р.В. Некоторые аспекты противоопухолевого иммунитета при раке молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(2):6–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nekotorye_aspekty_protivoopukhlevogo_immuniteta_pri_rake_molochnoy_zhelezy.html.
7. West N.R., Kost S.E., Martin S.D., Milne K., Deleeuw R.J., Nelson B.H., Watson P.H. Tumour-Infiltrating FOXP3(+) Lymphocytes Are Associated with Cytotoxic Immune Responses and Good Clinical Outcome in Oestrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):155–162. doi: 10.1038/bjc.2012.524.
8. Loi S., Drubay D., Adams S., Francis P.A., Joensuu H., Dieci M. et al. Abstract S1-03: Pooled Individual Patient Data Analysis of Stromal Tumor Infiltrating Lymphocytes in Primary Triple Negative Breast Cancer Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Cancer Res*. 2016;76(4S). doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S1-03.
9. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V., Vingiani A., Curigiano G., Gould R.E. et al. Prognostic Implications of Residual Disease Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Residual Cancer Burden in Triple-Negative Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(2):236–242. doi: 10.1093/annonc/mdy547.
10. Gianni L., Huang C.F., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Thill M. et al. Abstract GS3-04: Pathologic Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Treatment with or Without Atezolizumab in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo Randomized Study. *Cancer Res*. 2020;80(4S):GS3-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS3-04.
11. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K., Hirakawa H., Takahashi Y., Nakagawa S. et al. Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating CD8+ and FOXP3+ Lymphocytes in Residual Tumors and Alterations in These Parameters after Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Multicenter Study. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x.
12. Bianchini G., Pusztai L., Pienkowski T., Im Y.H., Bianchi G.V., Tseng L.M. et al. Immune Modulation of Pathologic Complete Response after Neoadjuvant HER2-Directed Therapies in the NeoSphere Trial. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2429–2436. doi: 10.1093/annonc/mdv395.
13. Bianchini G., Huang C., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Yhill M. et al. LBA13 Tumour infiltrating lymphocytes (TILs), PD-L1 expression and their dynamics in the NeoTRIPaPDL1 trial. *Ann Oncol*. 2020;31(4S):S1142–S1215. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2241.
14. Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
15. Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. IMpassion130: Updated Overall Survival (OS) from a Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) + Nab-Paclitaxel (nP) in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *J Oncol*. 2019;37(15S):1003. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.

References

1. Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Donskikh R.V., Paltuev R.M., Semiglazov V.F. *International Guidelines for the Treatment of Early Breast Cancer: A Guide for Physicians*. Moscow: SIMK; 2020. 232 p. (In Russ.).
2. Semiglazov V.F., Tseluiko A.I., Donskikh R.V., Smirnova V.O., Artemyeva A.S., Krivorotko P.V. Immunology and Immunotherapy of Breast Cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(11):46–51. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/immunologiya_i_immunoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy.html.
3. Krivorotko P.V., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Donskikh R.V., Paltuev R.M., Semiglazov V.F. *Immunology of Breast Cancer*. Moscow: SIMK; 2019. 204 p. (In Russ.).
4. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruner G. et al. The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259–271. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
5. Emens L.A., Adams S., Barrios C.H., Dieras V.C., Iwata H., Loi S. et al. LBA16 IMpassion130: Final OS Analysis from the Pivotal Phase III Study of Atezolizumab + Nab-Paclitaxel vs Placebo + Nab-Paclitaxel in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(54):S1148. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2244.
6. Tseluiko A.I., Semiglazov V.F., Kudaybergenova A.G., Artemyeva A.S., Smirnova V.O., Apolonova V.S., Donskikh R.V. Some Aspects of Antitumor Immunity in Breast Cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(2):6–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nekotorye_aspekty_protivoopukhlevogo_immuniteta_pri_rake_molochnoy_zhelezy.html.
7. West N.R., Kost S.E., Martin S.D., Milne K., Deleeuw R.J., Nelson B.H., Watson P.H. Tumour-Infiltrating FOXP3(+) Lymphocytes Are Associated with Cytotoxic Immune Responses and Good Clinical Outcome in Oestrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):155–162. doi: 10.1038/bjc.2012.524.
8. Loi S., Drubay D., Adams S., Francis P.A., Joensuu H., Dieci M. et al. Abstract S1-03: Pooled Individual Patient Data Analysis of Stromal Tumor Infiltrating Lymphocytes in Primary Triple Negative Breast Cancer Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Cancer Res*. 2016;76(4S). doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S1-03.
9. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V., Vingiani A., Curigiano G., Gould R.E. et al. Prognostic Implications of Residual Disease Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Residual Cancer Burden in Triple-Negative Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(2):236–242. doi: 10.1093/annonc/mdy547.

10. Gianni L., Huang C.F., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Thill M. et al. Abstract GS3-04: Pathologic Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Treatment with or Without Atezolizumab in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo Randomized Study. *Cancer Res.* 2020;80(4S):GS3-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS3-04.
11. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K., Hirakawa H., Takahashi Y., Nakagawa S. et al. Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating CD8+ and FOXP3+ Lymphocytes in Residual Tumors and Alterations in These Parameters after Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Multicenter Study. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x.
12. Bianchini G., Pusztai L., Pienkowski T., Im Y.H., Bianchi G.V., Tseng L.M. et al. Immune Modulation of Pathologic Complete Response after Neoadjuvant HER2-Directed Therapies in the NeoSphere Trial. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2429–2436. doi: 10.1093/annonc/mdv395.
13. Bianchini G., Huang C., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Yhill M. et al. LBA13 Tumour infiltrating lymphocytes (TILs), PD-L1 expression and their dynamics in the NeoTRIPaPDL1 trial. *Ann Oncol.* 2020;31(4S):S1142–S1215. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2241.
14. Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
15. Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. IMpassion130: Updated Overall Survival (OS) from a Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) + Nab-Paclitaxel (nP) in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *J Oncol.* 2019;37(15S):1003. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.

Информация об авторах:

Семиглазов Владимир Федорович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом отделом опухолей репродуктивной системы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0003-0077-9619; vsemiglazov@mail.ru

Целуйко Андрей Игоревич, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-8384-5786; tselalex@rambler.ru

Балдуева Ирина Александровна, д.м.н., руководитель отдела онкоиммунологии, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-7472-4613; biahome@mail.ru

Нехаева Татьяна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкоиммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-7826-4861; nehaevat151274@mail.ru

Артемяева Анна Сергеевна, к.м.н., руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующая патологоанатомическим отделением с прозектурой, доцент отдела учебно-методической работы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2948-397X; oinochoya@gmail.com

Кудайбергенова Асель Галимовна, к.м.н., старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-7797-088X; asel1972@mail.ru

Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-5026-0009; s.protsenko@list.ru

Новик Алексей Викторович, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2430-4709; anovik@list.ru

Семиглазов Владислав Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-8825-5221; ssemiglazov@mail.ru

Донских Роман Владимирович, к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по медицинской части, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-9391-5327

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая отделом, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-4305-6691; tsemiglazova@mail.ru

Песоцкий Роман Сергеевич, врач-онколог, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2573-2211; shipmeback@gmail.com

Аполлонова Вера Сергеевна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-8196-9766; vsapolloнова@mail.ru

Криворотко Пётр Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, доцент, заведующий отделением опухолей молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4898-9159; dr.krivorotko@mail.ru

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0001-5580-4821; oncl@rion.spb.ru

Information about the authors:

Vladimir F. Semiglazov, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Reproductive System Tumors Research Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0003-0077-9619; vsemiglazov@mail.ru

Andrei I. Tseluiko, Oncologist at the Clinical and Diagnostic Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8384-5786; tselalex@rambler.ru

Irina A. Baldueva, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Oncoimmunology, Leading Researcher, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-7472-4613; biahome@mail.ru

Tatyana L. Nekhaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Oncoimmunology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-7826-4861; nehaevat151274@mail.ru

Anna S. Artemyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Tumour Morphology Research Laboratory, Head of the Department of Pathology with a Dissecting Room, Associate Professor of the Department of Teaching and Learning, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2948-397X; oinochaya@gmail.com

Asel G. Kudaybergenova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Tumour Morphology Research Laboratory, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-7797-088X; asel1972@mail.ru

Svetlana A. Protsenko, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-5026-0009; s.protsenko@list.ru

Aleksey V. Novik, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2430-4709; anovik@list.ru

Vladislav V. Semiglazov, Dr. Sci. (Med), Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-8825-5221; ssemiglazov@mail.ru

Roman V. Donskikh, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Deputy Chief Medical Officer, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-9391-5327

Tatiana Yu. Semiglazova, Dr. Sci. (Med), Head of the Department, Leading Researcher of the Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-4305-6691; tsemiglazova@mail.ru

Roman S. Pesotsky, Oncologist, Postgraduate student, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2573-2211; shipmeback@gmail.com

Vera S. Apollonova, Oncologist of the Clinicodiagnostic Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-8196-9766; vsapollonova@mail.ru

Petr V. Krivorotko, Dr. Sci. (Med), Leading Researcher, Associate Professor, Head of the Department of Mammary Tumours, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4898-9159; dr.krivorotko@mail.ru

Aleksey M. Belyaev, Dr. Sci. (Med), Professor, Director, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0001-5580-4821; oncl@rion.spb.ru

Артериальная гипертония и нестероидные противовоспалительные препараты: тактика ведения пациентов с учетом взаимодействия лекарственных средств

К.М. Муратов, ORCID: 0000-0002-4195-8907, kirillmuratov.official@gmail.com

Е.В. Ших, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Н.И. Липидус✉, ORCID: 0000-0002-2222-836X, nat_lap@mail.ru

Ж.М. Сизова, ORCID: 0000-0002-1242-7074, sizova-klinfarma@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее распространенными в клинической практике лекарственными средствами и составляют 5–10% от всех назначаемых лекарств каждый год. При этом прием данной группы препаратов связан с риском возникновения многих побочных действий, большинство из которых – сердечно-сосудистые осложнения. Помимо этого, НПВП взаимодействуют с другими лекарственными препаратами, в частности их влияние на гипотензивную терапию признается в последнее время особенно значимым. Также важным принципом рациональной фармакотерапии является повышение не только эффективности, но и безопасности. Генетические особенности очень часто являются причиной нежелательных лекарственных реакций (НЛР) организма человека. В связи с этим очень важен персонализированный подход, который предполагает назначение лекарственных препаратов в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов. В таких случаях фармакогенетическое тестирование является наиболее перспективным методом, выявляющим генетические особенности пациента и позволяющим прогнозировать ответ на лекарственное средство (ЛС). Особенно это касается большого числа препаратов, метаболизирующихся в печени через систему цитохрома P450. По данным многочисленных исследований, влияние полиморфизма генов семейства P450 определяет индивидуальную чувствительность к антигипертензивным препаратам, так как именно эти изоферменты участвуют в метаболизме препаратов, применяющихся для лечения артериальной гипертонии (АГ). В частности, изофермент цитохрома P450 CYP2C9 – один из главных ферментов биотрансформации антагониста рецепторов ангиотензина – лозартана. Поэтому генетический полиморфизм гена CYP2C9 во многом определяет фармакологический ответ на НПВП и отражается на эффективности антигипертензивной терапии за счет изменения метаболизма препаратов, а также структуры и функции рецепторов, на которые они воздействуют.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, артериальная гипертония, гипотензивная терапия, цитохром P450, ген CYP2C9, фармакогенетика

Для цитирования: Муратов К.М., Ших Е.В., Липидус Н.И., Сизова Ж.М. Артериальная гипертония и нестероидные противовоспалительные препараты: тактика ведения пациентов с учетом взаимодействия лекарственных средств. *Медицинский совет*. 2021;(4):258–264. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-258-264.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and arterial hypertension: drug interaction-adjusted management of patients

Kirill M. Muratov, ORCID: 0000-0002-4195-8907, kirillmuratov.official@gmail.com

Evgenia V. Shikh, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Natalya I. Lipidus✉, ORCID: 0000-0002-2222-836X, nat_lap@mail.ru

Zhanna I. Sizova, ORCID: 0000-0002-1242-7074, sizova-klinfarma@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common drugs in clinical practice and account for 5–10% of all drugs prescribed each year. However, the use of this group of drugs is associated with the risk of a wide range of side effects, most of which are cardiovascular complications. In addition, NSAIDs interact with other drugs, for example, their effect on anti-

hypertensive therapy has recently been recognized as particularly important. Improvement of not only efficacy, but also safety is another important principle of rational pharmacotherapy. Adverse drug reactions (ADR) can very often result from underlying genetic factors of the human body. In this regard, a personalized approach suggesting the prescription of drugs according to the individual characteristics of patients is especially important. In such cases, pharmacogenetic testing is the most promising method that identifies the genetic factors of patients and allows to predict patients' responses to specific drugs. This applies especially to a large range of drugs metabolised via the cytochrome P450 system in the liver. Results from numerous studies show that the effect of P450 family gene polymorphism determines the individual sensitivity to antihypertensive drugs, as it is these isozymes that are involved in the metabolism of drugs used to treat arterial hypertension (AH). In particular, the cytochrome (CYP) 450 isoenzyme is one of the basic enzymes involved in the biotransformation of losartan, an angiotensin receptor antagonist. Therefore, the CYP2C9 gene polymorphism largely determines the pharmacological response to NSAIDs and affects the effectiveness of antihypertensive therapy due to the change in the drug metabolism, as well as the structure and function of the receptors, on which they have an effect.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, arterial hypertension, antihypertensive therapy, P 450 cytochrome, CYP2C9 gene, pharmacogenetics

For citation: Muratov K.M., Shikh E.V., Lapidus N.I., Sizova Zh.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and arterial hypertension: drug interaction-adjusted management of patients. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):258–264. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-258-264.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются достаточно широко применяемой группой лекарственных средств, используемой в реальной клинической практике для купирования острой и лечения хронической боли, обусловленной различными причинами, в первую очередь тканевым повреждением и воспалением [1]. Проблемной стороной обезболивающего и противовоспалительного эффектов НПВП является повышение риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) – гастроэнтерологических и сердечно-сосудистых. Проблема безопасного применения НПВП особенно актуальна для пациентов старшего возраста, которые часто имеют коморбидную патологию, в т. ч. сердечно-сосудистые заболевания – артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и т. д.

ВЛИЯНИЕ НПВП НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Многочисленные рандомизированные исследования показали, что прием НПВП не только снижает эффективность гипотензивных препаратов, но может приводить к развитию АГ [2, 3]. Особенно это актуально с учетом того, что большинство НПВП являются безрецептурными и часто используются бесконтрольно [3, 4].

Механизм действия всех НПВП основан на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), за счет чего происходит нарушение синтеза простагландинов (ПГ) и простациклина (ПЦ) [5]. Эти биологически активные вещества составляют группу эйкозаноидов и участвуют в регуляции артериального давления (АД) вследствие влияния на тонус артериальных сосудов, диурез, а также кровотока в почках. Выявлено существование двух изо-

форм фермента ЦОГ у человека: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 образуется во всех тканях в физиологических условиях, а ЦОГ-2 не обнаруживается в обычных условиях, а ее синтез индуцируется различными медиаторами воспаления, такими как интерлейкин-1 и 6, фактор некроза опухоли α и др. [4–6]. Соответственно все НПВП делятся на неселективные (н-НПВП) и селективные (с-НПВП) ингибиторы ЦОГ-2. С ингибированием ЦОГ-1 и ослаблением физиологической роли простагландинов в основном связаны побочные эффекты НПВП, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Они обусловлены устранением гастропротективной функции простагландина Е, снижением пролиферативной способности клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта и ухудшением в ней микроциркуляции. Что касается ЦОГ-2, то именно эта изоформа играет ключевую роль в образовании т. н. провоспалительных простагландинов, поэтому с ее торможением в основном связано терапевтическое действие НПВП. Но влияние НПВП на сосудорасширяющие эффекты ПГ и ПЦ будет приводить к вазоконстрикции с последующей реализацией прогипертензивного эффекта. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II. Существует несколько взаимосвязанных механизмов, которые определяют прогипертензивный эффект НПВП: снижение натрийуреза за счет подавления фильтрации и усиления проксимальной канальцевой реабсорбции натрия; увеличение внепочечной и внутрипочечной сосудистой резистентности за счет ингибции синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ2 и ПGI2) и/или за счет усиления высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличения чувствительности сосудистой стенки к действию циркулирующих вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока

и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Принципиально важно, что негативное воздействие на АД связано с влиянием на ЦОГ-2, а значит, прогипертензивное действие будут оказывать и с-НПВП, и н-НПВП [2, 7–10].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о возможности негативного влияния НПВП на АД у лиц с его исходно нормальным уровнем [11]. Существует ряд популяционных исследований, данные которых противоречивы. Так, в двух популяционных исследованиях здоровья женщин в США NHS (Nurses' Health Study I и II), в которых принимало участие более 70 тыс. человек, отмечено повышение риска развития АГ у женщин, принимавших НПВП [12]. Напротив, в исследовании D. Solomon et al. связь между приемом НПВП и развитием АГ была неоднозначной. В этом исследовании более 17 тыс. пациентов старше 65 лет получали как н-НПВП, так и с-НПВП (коксибы). Наибольшая частота развития АГ была у пациентов, получавших коксибы, особенно в группе рофекоксиба (27%), который впоследствии был признан наиболее кардиотоксичным и выведен из продажи осенью 2004 г. При этом в группе принимавших н-НПВП АГ развилась у 23%, а у пациентов, не принимавших НПВП, составила 22% [13].

В исследовании Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS) была проведена оценка безопасности терапии целекоксибом и другими н-НПВП. Риск развития АГ в этом исследовании был практически одинаковым для целекоксиба (2,7%) и диклофенака (2,6%), но был выше в группе пациентов, получавших ибупрофен (4,2%) [14].

Важные результаты дало исследование Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT), в котором оценивали влияние целекоксиба на АД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В исследование были включены пациенты с остеоартрозом и сахарным диабетом 2-го типа, страдающие АГ. В течение 6 нед. пациенты принимали целекоксиб в дозе 200 мг/сут, рофекоксиб 25 мг/сут или напроксен 1 000 мг/сут. Дестабилизация АГ (среднее повышение систолического АД выше 135 мм рт. ст.) была отмечена у всех пациентов, принимавших НПВП, однако ее частота оказалась меньше на фоне приема целекоксиба (16%), в то время как на фоне приема напроксена она составила 19% и была почти в 2 раза меньше, чем на фоне применения рофекоксиба (30%). Таким образом, целекоксиб влиял на АД даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности – напроксен [15].

В исследованиях APC и PreSAP сравнивалось влияние НПВП и плацебо на уровень АД. В этих работах изучалась способность целекоксиба снижать риск развития аденомы толстой кишки. Этот препарат назначали в дозе 400 и 800 мг/сут на 3 года и сравнивали с плацебо. В исследовании APC было отмечено четкое негативное влияние целекоксиба на АД: через 1 и 3 года у больных, получавших 400 мг препарата (n = 685), его уровень в среднем вырос на 2,0 и 2,6 мм рт. ст., а у больных, принимавших 800 мг, – на 2,9 и 5,2 мм рт. ст. в сравнении с группой пла-

цебо (n = 679). Число больных со стойким повышением АД > 10 мм рт. ст. через 3 года составило 31, 32 и 26% соответственно [16]. В крупном исследовании PRECISION, включавшем более 24 тыс. пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, длительный прием различных НПВП ассоциировался с относительно низкой частотой развития тяжелой АГ – от 0,3 до 0,5% [17].

ВЛИЯНИЕ НПВП НА АНГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ

Результаты клинических исследований также показывают, что н-НПВП (индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе) снижают эффективность некоторых антигипертензивных препаратов, эффективность которых связана с влиянием на функцию почек (диуретики), сердечный выброс (бета-адреноблокаторы (БАБ)) и особенно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Так, в сравнительном исследовании J.E. Pore et al. было показано, прием индометацина снижал эффективность эналаприла в среднем на 45%. При этом нифедипин с замедленным высвобождением продолжал контролировать АГ с хорошим эффектом [18]. Аналогичные данные были получены A.G. Johnston et al., которые сравнивали эффективность контроля АД на фоне приема эналаприла и амлодипина у больных с АГ, получавших индометацин по 100 мг/сут. Если эффект амлодипина оставался фактически неизменным, то лечебное действие представителя иАПФ достоверно снижалось: подъем систолического АД составил в среднем 10,1 мм рт. ст., а диастолического – 4,9 мм рт. ст. [19].

В еще одном проспективном исследовании было показано, что напроксен и ибупрофен на 7,7–9,9% повышают уровень АД у пациентов с АГ, получавших комбинацию иАПФ и мочегонного средства (лизиноприл + гидрохлортиазид). В то же время на фоне приема амлодипина НПВП не демонстрировали значимого прогипертензивного действия: АД изменилось лишь на 1,1–1,6% [20].

Однако существуют данные, подтверждающие негативное влияние НПВП на действие гипотензивных препаратов. Так, в исследовании H. Aljadhey et al. оценивали влияние НПВП и парацетамола на АД у двух групп пациентов с АГ. В сравнении с парацетамолом НПВП несколько повышали АД (суммарно на 2 мм рт. ст.). Наименьшее влияние на АД оказывал напроксен; в сравнении с ним ибупрофен повышал систолическое АД на 3 мм рт. ст., а целекоксиб – на 5 мм рт. ст. Было показано, что прием НПВП отчетливо ухудшал эффект иАПФ и БАБ (повышение АД на 3 и 6 мм рт. ст.), но при этом оказывал и негативное действие и на блокаторы кальциевых каналов (БКК) (повышение АД на 3 мм рт. ст.). Однако в данном исследовании не отмечено негативной динамики АД при совместном применении НПВП и мочегонных препаратов, а также на фоне комбинированной антигипертензивной терапии [21].

J. Villa et al. [22] провели метаанализ серии исследований, в которых изучалось влияние НПВП на эффективность различных антигипертензивных препаратов. В анализ включили работы, выполненные с 1987 по 2010 г.,

в восьми из которых изучалось взаимодействие НПВП и иАПФ, в четырех – НПВП и БАБ, в пяти – НПВП и диуретиков, в семи – НПВП и БКК, а в двух – НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Результаты этого анализа показали, что использование НПВП снижает действие практически всех антигипертензивных средств за исключением БКК. Сохранение эффективности БКК на фоне приема НПВП, причем как неселективных (диклофенака), так и коксибов (эторикоксиба), было также подтверждено данными РКИ MEDAL: суммарная динамика АД у участников этого исследования, получавших БКК, составила всего лишь 0,60 мм рт. ст. [23].

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ НПВП НА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что генетические особенности пациентов могут определять половину всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность лекарственного средства или нежелательные лекарственные реакции [24, 25].

Эти генетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств, называемые полиморфными маркерами или аллельными вариантами. Для НПВС таким геном-кандидатом является CYP2C9, кодирующий основной фермент биотрансформации НПВС в печени [26]. Имеет значение также полиморфизм гена CYP2C9. Так, у пациентов с аллельными вариантами CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечаются более высокие значения максимальной концентрации НПВП в крови и увеличение периода полувыведения по сравнению с носителями CYP2C9*1/1 и, как следствие, выше риск развития НЛР [27]. Анализ полиморфизма гена CYP2C9 стал первым генетическим тестом, официально одобренным в августе 2007 г. Комитетом FDA. Особенно важным для клинической фармакогенетики является тестирование полиморфизма гена CYP2C9, локализованного в локусе 10q24. В отечественной популяции, по данным Д.А. Сычева и др., количество индивидов со сниженной активностью данного фермента составляет 20% [24].

В настоящее время также актуальным представляется изучение фармакогенетических аспектов взаимодействия антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) и НПВП у коморбидных пациентов. АРА II выводятся не только почками, но и печенью в основном без участия цитохрома P450, большинство НПВП метаболизируются в печени путем окисления и конъюгации с неактивными метаболитами, после чего выделяются из организма почками и частично с желчью [28]. Главным метаболитом АРА II – лозартана и ирбесартана – является цитохром P450 2C9 (CYP2C9) – один из ферментов системы детоксикации организма от ксенобиотиков [29].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 1953 г.р., находился на стационарном лечении с диагнозом: ишемический инсульт в бассейне

правой СМА от 11.03.2020. Левосторонний гемипарез. Дизартрия. Гипертоническая болезнь 3 степень, 3 стадия. Риск 4. ДОО правого тазобедренного сустава.

Из анамнеза известно, что в течение длительного времени пациент страдает деформирующим остеоартрозом правого тазобедренного сустава. В связи с выраженным болевым синдромом на протяжении нескольких лет принимал НПВП разных групп (как н-НПВП, так и с-НПВП). С 2017 г. стал отмечать эпизоды повышенного АД, максимально до 200/100 мм рт. ст., получал регулярную антигипертензивную терапию. С 2018 г. принимал лозартан в дозе 50 мг в сутки с положительным эффектом. Однако с начала 2019 г. цифры АД контролировались плохо. Плохой контроль АД сопровождался сильной головной болью, по поводу чего пациент дополнительно использовал ибупрофен в дозе 200 мг.

В марте 2019 г. состояние пациента ухудшилось, головные боли носили нестерпимый характер, он практически ежедневно принимал ибупрофен в дозе 200–600 мг/сут. 11 марта 2020 г. на фоне повышения АД до 280/120 появились слабость, онемение в левой руке, нарушение речи, шаткость походки, сильная головная боль, по поводу которой принял 400 мг ибупрофена без эффекта. Пациент был госпитализирован в отделение реанимации Мытищинской городской клинической больницы.

При осмотре на момент поступления состояние средней тяжести. Сознание ясное. Ориентирован в месте и времени и собственной личности правильно. На вопросы отвечает, инструкции выполняет. ШКГ = 15 баллов. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. ИМТ – 29,3. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание спонтанное, свободное, ритмичное. ЧДД – 18–20 в минуту. Форма грудной клетки правильная, нормостеническая. При перкуссии звук легочный над всеми отделами легких. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. SpO₂ = 95%. Границы сердца перкуторно не изменены. Тоны сердца ритмичные. ЧСС – 74 удара в мин. Патологические шумы не выслушиваются. АД – 210/110 мм рт. ст. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Глотание не нарушено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом раздражения брюшины и напряжения передней брюшной стенки нет. Перистальтика выслушивается. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез достаточный.

Неврологический статус: сознание ясное. К контакту доступен, ориентирован, но возбужден. Снижена критика к тяжести своего состояния. Менингеальных симптомов нет. Гемипареза нет. Зрачки OD = OS, фотореакции сохранены. Установки или пареза зрения нет. Разностояния глазных яблок по вертикали или горизонтали нет. Сглажена левая носогубная складка. Нистагма нет, слух сохранен. Глоточные, небные рефлексы сохранены. Язык девирует влево, легкая дизартрия. Левосторонний гемипарез. Сухожильные и периостальные рефлексы S < D.

Рефлекс Бабинского слева. Глубокая чувствительность сохранена, но при этом отмечается нарушение схемы тела. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Афазии нет.

Шкала NIHSS – 5 баллов. Шкала Рэнкина – 3 балла. Индекс Ривермид – 7 баллов.

Общий анализ крови: Hb – 181 г/л, эр – $5,99 \times 10^{12}/л$, тромбо – $263 \times 10^9/л$, лейко – $10,1 \times 10^9/л$, лимф – 28%, моно – 6,4%, СОЭ – 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 21 мкмоль/л, АСТ – 37 Ед/л, АЛТ – 30,6 Ед/л, общий белок – 75 г/л, альб – 47,2 г/л, креатинин – 84 мкмоль/л, глюкоза – 5,37 ммоль/л, КФК – 44 Ед/л, КФК-МВ – 15,3 Ед/л, СРБ < 0,05 мг/дл.

Газы крови: рН – 7,485, рСО₂ – 37,9, рО₂ – 43,1.

Общий анализ мочи: реакция – 5,0, удельный вес – 1011, белок – 0,7.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС – 77 ударов в мин. Нарушение процессов реполяризации в миокарде левого желудочка (ЛЖ) в переднебоковой области, инверсия зубца Т.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: диафрагма подвижна. Синусы свободны. В легких очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Сердце не расширено.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастированием: КТ-картина очага ишемии в области базальных ганглиев. Вариант развития Виллизиева круга.

Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ): аорта уплотнена. Расширение левого предсердия (4,0 см). Значительная концентрическая гипертрофия левого желудочка. Нарушений локальной сократимости не выявлено. ФВ – 57%. Недостаточность МК I ст.

Суточное мониторирование АД (СМАД): зарегистрирована систоло-диастолическая АГ в течение суток.

Дуплексное сканирование с цветовым картированием брахиоцефальных артерий (БЦА) и сосудов основания мозга: признаки стенозирующего атеросклероза БЦА без нарушения гемодинамики. Умеренно выраженные изменения БЦА по типу гипертонической макроангиопатии, больше в бассейне правой внутренней сонной артерии (ВСА).

МСКТ БЦА: начальные атеросклеротические изменения. S-образная извитость обеих ВСА (kinking).

В стационаре проводилась сосудистая, нейропротективная и гипотензивная терапия.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика. Наблюдались нормализация гемодинамических показателей, улучшение речи, памяти и концентрации внимания. Шкала NIHSS – 1 балл. Шкала Рэнкина – 1 балл. Индекс Ривермид – 10 баллов.

В дальнейшем пациенту было проведено оперативное вмешательство: резекция патологической извитости ВСА справа.

Таким образом, длительный прием НПВП привел к неконтролируемому течению АГ, что является известным фактором риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф, в т. ч. инсультов. Следует также учитывать, что многолетний бесконтрольный прием НПВП происходил на фоне уже имеющейся АГ у пациента, входящего в группу риска по возрасту и избыточной массе тела. К сожалению, у данного пациента не было возможности провести фармакогенетический анализ на полиморфизм гена CYP2C9. Это позволило бы персонифицировано подойти к подбору противовоспалительной терапии и скорректировать дозу гипотензивных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические особенности пациентов имеют важное значение в первую очередь при назначении лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов цитохрома P450, различными аллельными вариантами которых и объясняется разнообразие фармакологических ответов у разных пациентов. Знание генетических особенностей позволит практикующему врачу персонифицировать фармакотерапию и выбрать лекарственный препарат и режим дозирования для каждого конкретного пациента, обеспечив максимально эффективное и безопасное лечение. Такой подход позволит снизить частоту развития НЛР на лекарства, что напрямую связано с показателями приверженности пациентов к лечению.



Поступила / Received: 24.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised: 11.03.2021

Принята в печать / Accepted: 12.03.2021

Список литературы

1. Szeto C.-C., Sugano K., Wang J.-G., Fujimoto K., Whittle S., Modi G.K. et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Therapy in Patients with Hypertension, Cardiovascular, Renal or Gastrointestinal Comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA Recommendations. *Gut*. 2020;69(4):617–629. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300.
2. Каратеев А. Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология*. 2018;12(2):64–72. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72.
3. Salort-Llorca C., Mínguez-Serra M.P., Silvestre-Donat F.J. Interactions between Ibuprofen and Antihypertensive Drugs: Incidence and Clinical Relevance in Dental Practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(11):E717–721. Available at: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv13_i11_pE717.pdf.
4. Каратеев А.Е. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов по результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):452–456. doi: 10.14412/1995-4484-2017-452-456.
5. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L.T., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a Cyclooxygenase-1 Variant Inhibited by Acetaminophen and Other Analgesic/Antipyretic Drugs: Cloning, Structure, and Expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(21):13926–13931. doi: 10.1073/pnas.162468699.
6. Simmons D.L. Variants of Cyclooxygenase-1 and Their Roles in Medicine. *Thromb Res*. 2003;110(5–6):265–268. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00380-3.
7. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
8. Rouzer C.A., Marnett L.J. Cyclooxygenases: Structural and Functional Insights. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl(Suppl):S29–34. doi: 10.1194/jlr.R800042-JLR200.
9. Mitchell J.A., Kirby N.S. Eicosanoids, Prostacyclin and Cyclooxygenase in the Cardiovascular System. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1038–1050. doi: 10.1111/bph.14167.

10. Lovell A.R., Ernst M.E. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z.
11. Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. *Лечащий врач.* 2013;2:25. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435619>.
12. Forman J.P., Stampfer M.J., Curhan G.C. Non-Narcotic Analgesic Dose and Risk of Incident Hypertension in US Women. *Hypertension.* 2005;46(3):500–507. doi: 10.1161/01.HYP.0000177437.07240.70.
13. Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J. Relationship between COX-2 Specific Inhibitors and Hypertension. *Hypertension.* 2004;44(2): 140–145. doi: 10.1161/01.HYP.0000136134.31846.83.
14. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A. et al. Gastrointestinal Toxicity with Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: the CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284(10):1247–1255. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.
15. Sowers J.R., White W.B., Pitt B., Whelton A., Simon L.S., Winer N. et al. The Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Hypertension, Osteoarthritis, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165(2):161–168. doi: 10.1001/archinte.165.2.161.
16. Solomon S.D., Pfeffer M.A., McMurray J.J., Fowler R., Finn P., Levin B. et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation.* 2006;114(10):1028–1035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.636746.
17. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H., Lüscher T.F., Libby P., Husni M.E. et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519–2529. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
18. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A Meta-Analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153(4):477–484. doi: 10.1001/archinte.1993.00410040045007.
19. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121(4):289–300. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011.
20. Pavlicević I., Kuzmanić M., Rumboldt M., Rumboldt Z. Interaction between Antihypertensives and NSAIDs in Primary Care: A Controlled Trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(3):e372–782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18953082/>.
21. Aljadhey H., Tu W., Hansen R.A., Blalock S.J., Brater D.C., Murray M.D. Comparative Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Blood Pressure in Patients with Hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:93. doi: 10.1186/1471-2261-12-93.
22. Villa J., Cano A., Franco D., Monsalve M., Jancipié J., Amariles P. Relevancia clínica de las Interacciones Medicamentosas Entre Antiinflamatorios no Esteroides y Antihipertensivos = Clinical Relevance of Drug Interactions between Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria.* 2014;46(9):464–474. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010.
23. Krum H., Swergold G., Curtis S.P., Kaur A., Wang H., Smugar S.S. et al. Factors Associated with Blood Pressure Changes in Patients Receiving Diclofenac or Etoricoxib: Results from the MEDAL Study. *J Hypertens.* 2009;27(4):886–893. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
24. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Кукуев В.Г. *Клиническая фармакогенетика.* М.: ГЭОТАР-МЕД; 2007. 248 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970404584.html>.
25. Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В., Косовская А.В., Кукуев В.Г. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra Medica.* 2011;(1):4–9. Режим доступа: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/1-64-2011-f46.pdf>.
26. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Посненкова О.М., Довгалецкий П.Я., Богословская С.И., Свистунов А.А. Значение фармакогенетических исследований для оптимизации антигипертензивной терапии. *Вестник РУДН. Медицина.* 2012;(3):95–100. Режим доступа: http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3622/ru_RU.
27. Морозова Т.Е., Шмарова Д.Г., Рыкова С.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лечащий врач.* 2016;(7):39–46. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/07/15436515>.
28. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H., Day R.O., Pinheiro M.B., Ferreira M.L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Spinal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1269–1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.
29. Морозова Т.Е., Сычев Д.А., Ших Н.В. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии. *Лечащий врач.* 2016;(3):77. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436425>.

References

1. Szeto C.-C., Sugano K., Wang J.-G., Fujimoto K., Whittle S., Modi G.K. et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Therapy in Patients with Hypertension, Cardiovascular, Renal or Gastrointestinal Comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSD/APSH/APSN/PoA Recommendations. *Gut.* 2020;69(4):617–629. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300.
2. Karateev A. E. Destabilized Hypertension as a Complication of Therapy with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: the Importance of the Problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2): 64–72 (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72.
3. Salort-Llorca C., Minguéz-Serra M.P., Silvestre-Donat F.J. Interactions between Ibuprofen and Antihypertensive Drugs: Incidence and Clinical Relevance in Dental Practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(11):E717–721. Available at: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv13_i11_pE717.pdf.
4. Karateev A.E. Draft National Clinical Guidelines (General Provisions) Rational Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs According to the Results of the Expert Group Meeting, Moscow, 01.04.2017. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):452–456. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-452-456.
5. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L.T., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a Cyclooxygenase-1 Variant Inhibited by Acetaminophen and Other Analgesic/Antipyretic Drugs: Cloning, Structure, and Expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(21):13926–13931. doi: 10.1073/pnas.162468699.
6. Simmons D.L. Variants of Cyclooxygenase-1 and Their Roles in Medicine. *Thromb Res.* 2003;110(5–6):265–268. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00380-3.
7. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
8. Rouzer C.A., Marnett L.J. Cyclooxygenases: Structural and Functional Insights. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S29–S34. doi: 10.1194/jlr.R800042-JLR200.
9. Mitchell J.A., Kirby N.S. Eicosanoids, Prostacyclin and Cyclooxygenase in the Cardiovascular System. *Br J Pharmacol.* 2019;176(8):1038–1050. doi: 10.1111/bph.14167.
10. Lovell A.R., Ernst M.E. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z.
11. Rodionov A.V. Non-Steroid Antipyretic Preparations and Arterial Hypertension: Actual Character of the Problem and the Strategy of Conducting Patients. *Lechaschiy Vrach.* 2013;2:25. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435619>.
12. Forman J.P., Stampfer M.J., Curhan G.C. Non-Narcotic Analgesic Dose and Risk of Incident Hypertension in US Women. *Hypertension.* 2005;46(3):500–507. doi: 10.1161/01.HYP.0000177437.07240.70.
13. Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J. Relationship between COX-2 Specific Inhibitors and Hypertension. *Hypertension.* 2004;44(2): 140–145. doi: 10.1161/01.HYP.0000136134.31846.83.
14. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A. et al. Gastrointestinal Toxicity with Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: the CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284(10):1247–1255. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.
15. Sowers J.R., White W.B., Pitt B., Whelton A., Simon L.S., Winer N. et al. The Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Hypertension, Osteoarthritis, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165(2):161–168. doi: 10.1001/archinte.165.2.161.
16. Solomon S.D., Pfeffer M.A., McMurray J.J., Fowler R., Finn P., Levin B. et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation.* 2006;114(10):1028–1035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.636746.
17. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H., Lüscher T.F., Libby P., Husni M.E. et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519–2529. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
18. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A Meta-Analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153(4):477–484. doi: 10.1001/archinte.1993.00410040045007.
19. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121(4):289–300. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011.
20. Pavlicević I., Kuzmanić M., Rumboldt M., Rumboldt Z. Interaction between Antihypertensives and NSAIDs in Primary Care: A Controlled Trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(3):e372–782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18953082/>.

21. Aljadhey H., Tu W., Hansen R.A., Blalock S.J., Brater D.C., Murray M.D. Comparative Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Blood Pressure in Patients with Hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:93. doi: 10.1186/1471-2261-12-93.
22. Villa J., Cano A., Franco D., Monsalve M., Hincapié J., Amariles P. Relevancia clínica de las Interacciones Medicamentosas Entre Antiinflamatorios no Esteroides y Antihipertensivos = Clinical Relevance of Drug Interactions between Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria.* 2014;46(9):464–474. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010.
23. Krum H., Swergold G., Curtis S.P., Kaur A., Wang H., Smugar S.S. et al. Factors Associated with Blood Pressure Changes in Patients Receiving Diclofenac or Etoricoxib: Results from the MEDAL Study. *J Hypertens.* 2009;27(4):886–893. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
24. Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Ramenskaya G.V., Kukes V.G. *Clinical Pharmacogenetics*. Moscow: GEOTAR-MED; 2007. 248 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970404584.html>.
25. Sychev D.A., Muslimova O.V., Gavrisyuk Ye.V., Kosovskaya A.V., Kukes V.G. Pharmacogenetic Technologies of Personalized Medicine: Value for Drug Therapy Optimization. *Terra Medica.* 2011;(1):4–9. (In Russ.) Available at: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/1-64-2011-f46.pdf>.
26. Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Posnenkova O.M., Dovgalevsky P.Ya., Bogoslovskaya S.I., Svistunov A.A. The Importance of Pharmacogenetic Research for Optimization of Antihypertensive Treatment. *Vestnik RUDN. Meditsina = RUDN Journal of Medicine.* 2012;(3):95–100. (In Russ.) Available at: http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3622/ru_RU.
27. Morozova T.E., Shmarova D.G., Rykova S.M. The Choice of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Rheumatologic Profile with Concomitant Cardiovascular Diseases. *Lechaschiy Vrach.* 2016;(7): 39–46. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/07/15436515>.
28. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H., Day R.O., Pinheiro M.B., Ferreira M.L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Spinal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7): 1269–1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.
29. Morozova T.E., Sychev D.A., Shih N.V. Pharmacogenetic Approach for Forecasting the Efficacy and Safety of Pharmacotherapy of Arterial Hypertension. *Lechaschiy Vrach.* 2016;(3):77. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436425>.

Информация об авторах:

Муратов Кирилл Михайлович, аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kirillmuratov.official@gmail.com

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Лapidус Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nat_lap@mail.ru

Сизова Жанна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; sizova-klinfarma@mail.ru

Information about the authors:

Kirill M. Muratov, Postgraduate Student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kirillmuratov.official@gmail.com

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Director of Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Natalya I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nat_lap@mail.ru

Zhanna I. Sizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; sizova-klinfarma@mail.ru

Сравнительная характеристика вариантов консервативной терапии хронического тонзиллита токсико-аллергической формы I степени

А.И. Крюков^{1,2}, В.Т. Пальчун¹, А.В. Гуров¹, Т.К. Дубовая², А.Г. Ермолаев^{1✉}, ermolaev2009@yandex.ru, З.В. Мурзаханова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

Резюме

Введение. Высокая частота встречаемости хронического тонзиллита (ХТ), а также высокий риск развития осложнений делают исследования в данной области весьма актуальными. Неоднозначность подходов к консервативной терапии определяет необходимость поиска новых, обоснованно эффективных схем лечения ХТ.

Цель исследования. Сравнительная характеристика различных вариантов консервативной терапии ХТ токсико-аллергической формы (ТАФ) I степени.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с ХТ ТАФ I по классификации Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна. Пациенты были разделены на три клинические группы в зависимости от проводимой терапии. Пациентам первой группы проводили курс промывания лакун небных миндалин 1%-ным раствором диоксида. Пациентам второй группы была назначена антибактериальная терапия ретардной формой кларитромицина. Пациентам третьей группы проводили комплексное лечение – промывание лакун небных миндалин и одновременный прием антибактериальной терапии. Эффективность лечения оценивали, сравнивая динамику изменения жалоб, фарингоскопических симптомов ХТ, регионарных лимфатических узлов, лабораторных показателей.

Результаты. Комплексная консервативная терапия ХТ ТАФ I обеспечивает раннее купирование жалоб больных (у 93,2% больных на 7-й день от начала лечения), максимальное снижение выраженности местных симптомов ХТ (до 1 балла по ВАШ по окончании лечения, за исключением признака Зака – 1,4 балла) и наибольшую положительную динамику лабораторных показателей.

Выводы. Проведенный анализ показал, что для пациентов с ХТ ТАФ I комплексная терапия, включающая курс промывания лакун небных миндалин 1%-ным раствором диоксида и одновременный прием антибактериальной терапии ретардной формой кларитромицина, является наиболее оптимальной лечебной тактикой, позволяющей добиться более раннего и стойкого снижения выраженности симптомов ХТ, жалоб пациентов, а также нормализации лабораторных показателей.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма I, небные миндалины, консервативная терапия, кларитромицин

Для цитирования: Крюков А.И., Пальчун В.Т., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В. Сравнительная характеристика вариантов консервативной терапии хронического тонзиллита токсико-аллергической формы I степени. *Медицинский совет.* 2021;(4):265–272. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-265-272.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of the options for conservative therapy of chronic tonsillitis of toxic-allergic form I

Andrey I. Kriukov^{1,2}, Vladimir T. Pal'chun¹, Alexander V. Gurov¹, Tatiana K. Dubovaya², Aleksandr G. Ermolaev^{1✉}, ermolaev2009@yandex.ru, Zulfya V. Murzakhanova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Introduction. The high incidence of chronic tonsillitis (CT), as well as the high risk of complications, make research in this area very relevant. The ambiguity of approaches to conservative therapy determines the need to search for new, reasonably effective, chemotherapy regimens.

Objective. To carry out a comparative characteristic of various options for conservative therapy of chronic tonsillitis of toxic-allergic form (TAF) I degree (CT TAF I).

Materials and methods. The study included patients with CT TAF I according to the classification of B.S. Preobrazhensky and V.T. Palchun. The patients were divided into three clinical groups, depending on the therapy. Patients of the first group underwent a course of washing the lacunae of the tonsils with 1% dioxidine solution. Patients of the second group were prescribed antibiotic therapy with a retard form of clarithromycin. Patients of the third group underwent complex treatment – washing the lacunae of the palatine tonsils and simultaneously taking antibiotic therapy. The effectiveness of treatment was assessed by comparing the dynamics of changes in complaints, pharyngoscopic symptoms of CT, regional lymph nodes, and laboratory parameters.

Results. Complex conservative therapy of CT TAF I provides early relief of patients' complaints (in 93.2% of patients on the 7th day from the start of treatment), the maximum decrease in the severity of local CT symptoms (up to 1 point on the VAS at the end of treatment, with the exception of the Zak sign – 1.4 points) and the greatest positive dynamics of laboratory parameters.

Conclusions. The analysis showed that for patients with CT TAF I, complex therapy, including a course of washing the lacunae of the palatine tonsils with 1% dioxidine solution and simultaneous administration of antibacterial therapy with a retard form of clarithromycin, is the most optimal therapeutic tactic that allows to achieve an earlier and stable reduction in the severity of symptoms HT, patient complaints, as well as the normalization of laboratory parameters.

Keywords: chronic tonsillitis, palatine tonsils, chronic tonsillitis toxic-allergic form I, palatine tonsils, conservative treatment, clarithromycin

For citation: Kriukov A.I., Palchun V.T., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V. Comparative characteristics of the options for conservative therapy of chronic tonsillitis of toxic-allergic form I. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):265–272. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-265-272.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронизации воспалительных процессов в оториноларингологии не перестает быть актуальной и по сей день, при этом подавляющее число гнойно-воспалительных заболеваний характеризуется возможностью развития стойких хронических изменений в структуре пораженного органа, которые могут приводить к развитию грозных осложнений. Среди данных состояний особое место занимает хронический тонзиллит (ХТ), который, по определению В.Т. Пальчуна, Л.А. Лучихина, А.И. Крюкова, является общим хроническим инфекционно-аллергическим заболеванием с местной воспалительной реакцией в небных миндалинах, характеризующимся как очаговая инфекция [1].

Особое место ХТ в структуре как всей лор-патологии, так и лор-заболеваний, вызванных хроническим воспалительным процессом, определяется высокой частотой встречаемости данной патологии и достаточно высоким риском развития осложнений местного и общего характера.

При этом высокая частота встречаемости ХТ отмечается как в развивающихся, так и в развитых странах. Например, в 2017 г. в Великобритании было зарегистрировано 37 случаев тонзиллита на 1000 жителей [2]. Во Франции ежегодно регистрируется 9 млн новых случаев тонзиллита [3], в США – 40 млн в год, что составляет 5% всех медицинских консультаций, а в Испании – 4 млн случаев в год – это 15% обращений за медицинской помощью к врачам [4–6]. В Узбекистане ХТ составляет 16–18% всей лор-патологии [7]. По данным В.Т. Пальчуна, ХТ в России страдает от 5 до 37% населения [8].

К местным осложнениям ХТ относят паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс, которые зачастую не только требуют госпитализации пациентов, но и обуславливают возможность дальнейшего развития процесса, включая генерализованные септические состояния [9].

Общие осложнения связаны с появлением сопряженных с ХТ заболеваний – ревматизма, приобретенных

пороков сердца, тонзиллогенного сепсиса и других болезней, которые могут не только существенно влиять на качество жизни пациента, но и, как некоторые местные осложнения, являться жизнеугрожающими состояниями [10, 11].

Этиологическими факторами в развитии ХТ являются различные бактерии, вирусы и грибы, но ведущую роль играет β -гемолитический стрептококк группы А *Streptococcus pyogenes* (БГСА), вызывающий сенсибилизацию организма [12–16].

Диагностика ХТ в большинстве случаев трудностей не представляет и включает в себя определенные жалобы больного, фарингоскопические признаки, а также анамнестические данные, из которых наиболее информативным является наличие перенесенных ангин [17–19].

Жалобы, предъявляемые больными ХТ, различны. Они могут включать в себя периодические боли и/или дискомфорт в горле, ощущение сухости и першения в горле, галитоз, миалгии, артралгии, кардиалгии, субфебрильные повышения температуры тела. В ряде случаев больные ХТ не предъявляют жалоб вовсе [20].

При фарингоскопическом осмотре могут быть выявлены следующие признаки ХТ:

- признак Зака – отечность в области верхнего угла, образованного передними и задними небными дужками;
- признак Гизе – стойкая гиперемия краев небно-язычных дужек;
- признак Преображенского – гиперплазия и инфильтрация верхних отделов краев передних и задних небных дужек;
- сращение или спайки миндалин с дужками и складкой Гисса;
- гипертрофия миндалин;
- наличие жидкого гноя или казеозных пробок в лакунах миндалин [12, 21].

В некоторых случаях в качестве методов дополнительной диагностики могут применяться лабораторные исследования показателей крови (количество лейкоцитов, рев-

матоидный фактор, антистрептолизин О, С-реактивный белок).

На основе полученных при обследовании пациента данных выставляется клинический диагноз в соответствии с классификацией ХТ.

Классификация ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну включает следующие формы и степени ХТ:

- простая форма;
- токсико-аллергическая форма (ТАФ) I степени;
- токсико-аллергическая форма II степени.

Простая форма характеризуется только местными признаками ХТ, а также сопутствующими заболеваниями, не имеющими единой этиопатогенетической основы с ХТ [23, 23].

Для ХТ ТАФ I характерно наличие местных признаков ХТ, как при простой форме заболевания, а также наличие общих токсико-аллергических реакций – периодического повышения температуры тела до субфебрильных значений, повышенная утомляемость, слабость, разбитость, миалгии, артралгии, кардиалгии, функциональные нарушения сердечной деятельности. Сопутствующие заболевания, как и ХТ простой формы, не имеют общей этиопатогенетической основы с ХТ [22, 23].

При ХТ ТАФ II отмечаются местные и общие признаки, характерные для ХТ ТАФ I, при этом токсико-аллергические реакции имеют более выраженный характер. Также возможно появление местных и общих сопряженных заболеваний. Это заболевания, имеющие общую этиопатогенетическую основу с ХТ (паратонзиллярный абсцесс, парафарингит, ревматизм, приобретенные болезни сердца, тонзиллогенный сепсис) [22, 23].

После установления диагноза необходимо подобрать оптимальную тактику лечения, которая основывается на морфофункциональном состоянии небных миндалин при каждой конкретной форме ХТ [24–27].

При ХТ ТАФ II необходимо выполнение тонзиллэктомии, при ХТ простой формы и ХТ ТАФ I рекомендовано проведение курсов консервативной терапии, при этом в случае неэффективности такого лечения при ХТ ТАФ I показано проведение тонзиллэктомии [28].

В нашей работе мы сравнили три варианта консервативного лечения ХТ ТАФ I. Данная форма и степень заболевания были выбраны нами для сравнения лечебных тактик, т. к. именно при ХТ ТАФ I происходит закладка метатонзиллярных осложнений [29].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сравнения различных вариантов консервативной терапии ХТ ТАФ I нами было отобрано 247 пациентов с данной нозологией, которых мы разделили на три группы в зависимости от проводившейся терапии.

В первую группу было включено 75 пациентов (мужчин – 29, женщин – 46), средний возраст $37,7 \pm 11,9$ года. Этим пациентам проводили промывание лакун небных миндалин 1%-ным раствором диоксида с использованием аппарата Тонзиллор. Каждому пациенту было выполнено 10 процедур, через день.

Во вторую группу было отобрано 84 пациента (мужчин – 30, женщин – 54), средний возраст $39,1 \pm 12,0$ года. У пациентов данной группы консервативная терапия состояла из курса приема антибактериального препарата – ретардной формы кларитромицина, продолжительностью 14 дней в дозировке 500 мг в день.

В третью группу было включено 88 пациентов (мужчин – 37, женщин – 51), средний возраст $35,7 \pm 12,1$ года. Пациентам данной группы проводили комплексную консервативную терапию. Она включала одновременно промывание лакун небных миндалин 1%-ным раствором диоксида (аналогично пациентам первой группы) и прием антибактериального препарата (аналогично пациентам второй группы).

Для оценки эффективности каждой лечебной тактики была проведена сравнительная оценка динамики жалоб пациентов, фарингоскопической картины до и после лечения, а также оценка динамики лабораторных показателей до лечения и через 3 мес. после него.

Осмотр пациентов включал: сбор анамнеза, анализ медицинской документации пациента, осмотр лор-органов по стандартной методике, определение формы и степени ХТ, а также сопутствующей лор-патологии и соматической патологии. В исследование не включались пациенты с гипертрофией небных миндалин, а также имеющие значительные соматические заболевания.

Длительность течения ХТ у пациентов в исследуемых группах представлена на *рис. 1*.

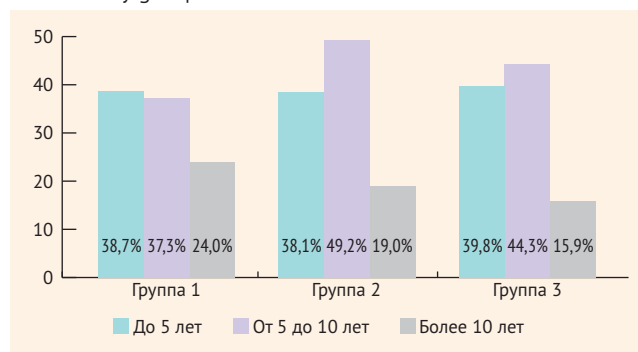
Ранее ангины в анамнезе отмечали более 70% пациентов в каждой группе.

Из сопутствующих заболеваний лор-органов во всех группах наиболее часто встречался хронический атрофический фарингит, несколько реже – искривление носовой перегородки, а также вазомоторный ринит. Также у пациентов были отмечены хронический гипертрофический синусит, хронический катаральный ларингит и другие заболевания.

Из соматических заболеваний наиболее часто встречались болезни системы кровообращения, пищеварения, мочевыделительной системы, причем как в изолированном варианте, так и в сочетании с другими заболеваниями.

● **Рисунок 1.** Длительность течения хронического тонзиллита у пациентов в исследуемых группах

● **Figure 1.** Duration of chronic tonsillitis in patients of the study groups



При проведении мезофарингоскопии мы использовали визуально-аналоговую шкалу для оценки степени выраженности местных симптомов ХТ:

- наличие жидкого гноя или казеозных пробок в лакунах небных миндалин;
- наличие признака Гизе;
- наличие признака Зака;
- наличие признака Преображенского;
- наличие увеличения регионарных лимфатических узлов.

Каждый из этих симптомов оценивали от 0 до 5 баллов:

- 0 – отсутствие симптома;
- 1–2 – симптом слабо выражен;
- 3–4 – симптом умеренно выражен;
- 5 – симптом значительно выражен.

Проводили исследование следующих лабораторных показателей: количество лейкоцитов (референсные значения 4,5–11 тыс./мкл), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену (референсные значения 10–50 лет: женщины < 20 мм/ч, мужчины < 15 мм/ч; старше 50 лет: женщины 30 мм/ч, мужчины < 20 мм/ч), количество С-реактивного белка (СРБ) (референсные значения < 5 мг/л), ревматоидный фактор (референсные значения < 30 МЕ/мл), антистрептолизин О (АСЛО) (референсные значения 0–200 МЕ/мл), фенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Определяли процентное содержание CD3+ (Т-лимфоциты, референсные значения 55–80%) и CD19+ (В-лимфоциты, референсные значения 5–19%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущей жалобой пациентов с ХТ ТАФ I являлась повышенная утомляемость, которую отмечали более 90% пациентов во всех группах.

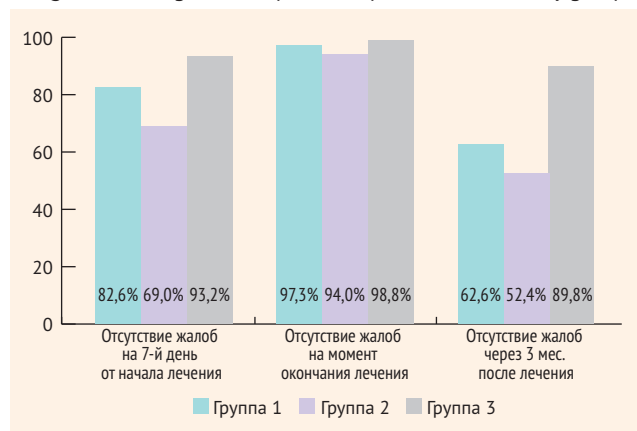
Второе и третье место занимали жалобы на периодические ощущения болезненности и дискомфорта в ротоглотке – более 86% пациентов и неприятный запах изо рта – более 40%. Также среди предъявляемых жалоб были: периодические повышения температуры тела до субфебрильных значений, периодические кардиалгии, артралгии, миалгии.

Динамику жалоб мы оценивали в три этапа: на 7-й день от начала соответствующей терапии, на момент окончания курса лечения и через 3 мес. после проведенного лечения (рис. 2).

В 3-й группе у 93,2% пациентов на 7-й день от начала лечения отсутствовали ранее предъявляемые жалобы, в 1-й группе этот показатель составил 82,6% пациентов, а во 2-й группе – 69,0%. На момент окончания лечения жалобы отсутствовали у 98,9% пациентов 3-й группы, 97,3% 1-й группы и 94% больных из 2-й группы. Через 3 мес. после лечения отсутствие жалоб наблюдалось у 89,9% пациентов 3-й группы, 62,6% пациентов 1-й группы, а во 2-й группе этот показатель был равен 52,4%. Таким образом, в 3-й группе у большего числа пациентов наблюдалось раннее купирование жалоб, связанных с ХТ, а также у значительно большего числа больных (в 1,5 раза и более) этот эффект сохранялся на протяжении 3 мес. и более.

● **Рисунок 2.** Динамика жалоб пациентов в исследуемых группах

● **Figure 2.** Changes in complaints of patients of the study groups



При фарингоскопическом исследовании признаки Гизе и Зака были выявлены у всех пациентов во всех трех группах со средней оценкой по ВАШ в группах от 4,0 до 4,4 балла. Жидкий гной и/или казеозные пробки обнаруживали у подавляющего большинства пациентов – более 86% (средняя выраженность в группах – более 4 баллов). Практически у всех пациентов отмечали увеличение регионарных лимфатических узлов со средней степенью выраженности в группах в 3,8–3,9 балла (табл. 1).

Повторные фарингоскопические исследования проводили после окончания курса лечения и через 3 мес. после завершения курса лечения. Следует отметить, что все три типа лечебного подхода обеспечили регресс симптомов ХТ после окончания лечения, а также при всех указанных тактиках отмечали увеличение степени выраженности симптомов ХТ через 3 мес. после окончания курса лечения (табл. 2 и 3). Однако прирост степени выраженности был различен. Наибольший прирост степени выраженности всех признаков ХТ отмечался у пациентов группы 1, которым проводили промывание лакун небных миндалин. В 3-й группе прирост признаков был минимален, а во 2-й группе имел промежуточное значение между значениями в группах 1 и 3.

После проведенного лечения во всех группах наблюдали уменьшение размеров регионарных лимфатических узлов (табл. 2). В третьей группе пациентов этот симптом сохранялся у 4,5%, в группе 2 – у 3,6% пациентов, а в группе 1 – у 10,7% пациентов и во всех группах имел незначительную выраженность в 1 балл. Через 3 мес. после проведенного лечения в группах 2 и 3 количество пациентов с увеличенными регионарными лимфатическими узлами и степень выраженности этого симптома не изменились. В группе 1 количество таких пациентов увеличилось до 24,0%, а степень выраженности признака составила 3,1 балла.

При сравнении медиан значений лабораторных показателей в исследуемых группах до лечения и через 3 мес. после него наилучшая динамика всех показателей наблюдалась в 3-й группе, за исключением показателя АСЛО, значения которого во 2-й и 3-й группах были сопоставимы между собой (табл. 3).

- **Таблица 1.** Результаты фарингоскопического обследования пациентов в исследуемых группах
 ● **Table 1.** Pharyngoscopic examination results in patients of the study groups

Данные	Признак									
	Жидкий гной/казеозные пробки в лакунах		Признак Гизе		Признак Зака		Признак Преображенского		Увеличение регионарных лимфоузлов	
	%	Среднее значение по ВАШ	%	Среднее значение по ВАШ	%	Среднее значение по ВАШ	%	Среднее значение по ВАШ	%	Среднее значение по ВАШ
Группа 1	92,0	4,2	100	4,4	100	4,2	97,3	3,9	93,3	3,8
Группа 2	89,3	4,1	100	4,4	100	4,4	100	4,2	96,4	3,9
Группа 3	86,4	4,3	100	4,0	100	4,1	97,7	4,2	94,3	3,8

- **Таблица 2.** Динамика местных признаков ХТ у пациентов исследуемых групп
 ● **Table 2.** Changes in local symptoms of CT in patients of the study groups

Группа	Симптом																			
	Жидкий гной/казеозные пробки в лакунах				Признак Гизе				Признак Зака				Признак Преображенского				Увеличение регионарных лимфоузлов			
	До лечения	После лечения	Через 3 мес. после лечения	Динамика за 3 мес.	До лечения	После лечения	Через 3 мес. после лечения	Динамика за 3 мес.	До лечения	После лечения	Через 3 мес. после лечения	Динамика за 3 мес.	До лечения	После лечения	Через 3 мес. после лечения	Динамика за 3 мес.	До лечения	После лечения	Через 3 мес. после лечения	Динамика за 3 мес.
Группа 1 (n = 75)	4,2	1	3,4	+2,4	4,4	1,5	3,6	+2,1	4,2	2,1	3,9	+1,8	3,9	1,3	4,0	+2,7	3,8	1	3,1	+2,1
Группа 2 (n = 84)	4,1	1,2	2,8	+1,6	4,4	1,9	2,7	+0,8	4,4	1,7	2,1	+0,4	4,2	2,5	3,7	+1,2	3,9	1	1	0
Группа 3 (n = 88)	4,3	1	1,6	+0,6	4,0	1	1,5	+0,5	4,1	1,4	1,7	+0,3	4,2	1	1,1	+0,1	3,8	1	1	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе пациентов, которым проводили комплексную терапию, наблюдалось раннее купирование жалоб, связанных с ХТ. При этом у подавляющего большинства пациентов лечебный эффект сохранялся на протяжении 3 мес. и более.

При всех вариантах использованных лечебных тактик во всех группах пациентов наблюдалось уменьшение степени выраженности местных признаков ХТ. Однако при долгосрочном анализе по прошествии 3 мес. также во всех группах было обнаружено увеличение степени выраженности симптомов ХТ по сравнению с моментом окончания лечения. При этом в группе, в которой проводилась комплексная терапия, наблюдалось не только достижение минимальных значений показателей ВАШ по окончании лечения, но и наименьший рост выраженности симптомов через 3 мес.

Динамика изменений регионарных лимфатических узлов у пациентов, получавших антибактериальную и комплексную терапию, сопоставима, и после проведенного лечения степень увеличения лимфоузлов была минимальной лишь у нескольких пациентов. У пациентов, которым проводили только промывание лакун небных миндалин, отмечалось их увеличение у 18%.

- **Таблица 3.** Медиана изменений лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп
 ● **Table 3.** Median changes in laboratory findings in patients of the study groups

Показатель	Значения		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Изменение СОЭ	3,4	5,2	5,3
Изменение лейкоцитов	0,0	1,3	1,8
Изменение СРБ	2,615	3,3	3,74
Изменения РФ	6,45	9,5	11,3
Изменение АСЛО	0,0	25,0	26,5
Изменение CD3+	3,0	9,0	11,0
Изменение CD19+	0,0	3,5	5,0

После статистической обработки клинико-лабораторных показателей мы выявили, что наибольшая динамика лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, АСЛО, количество лейкоцитов, CD3+, CD19+) отмечалась при использовании комплексной терапии, что коррелировало с динамикой жалоб и клинических симптомов, выраженность которых значительно снижалась у данной группы пациентов, а

эффект от проведенного лечения имел наибольшую продолжительность.

Опираясь на полученные данные, можно утверждать, что при выборе консервативного варианта лечебной тактики у пациентов с ХТ ТАФ I наиболее оптимальным вариантом является комплексная терапия, включающая одновременное промывание лакун небных миндалин 1%-ным раствором диоксида, с использованием аппарата «Тонзиллор» (курс из 10 процедур, через день) и

приемом антибактериального препарата кларитромицина ретардной формы продолжительностью 14 дней в дозировке 500 мг в день. Это обеспечивает наиболее полное, раннее и продолжительное купирование жалоб пациентов, местных симптомов ХТ и лабораторных показателей.



Поступила / Received 28.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2021

Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы

1. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М: ГЭОТАР-медиа; 2012. 190 с. Режим доступа: <https://2lib.org/book/2546806/d32fa57id=2546806&secret=d32fa5>.
2. Douglas C.M., Lang K., Whitmer W.M., Wilson J.A., Mackenzie K. The effect of tonsillectomy on the morbidity from recurrent tonsillitis. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1206–1210. doi: 10.1111/coa.12850.
3. Maizia A., Letriliart L., Colin C. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a cost-effectiveness study. *Presse Med.* 2012;41(4):e195–203. (In French) doi: 10.1016/j.lpm.2011.10.021.
4. Nash D.R., Harman J., Wald E.R., Kelleher K.J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(11):1114–1119. doi: 10.1001/archpedi.156.11.1114.
5. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010;126(3):e557–564. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
6. Matthews D., Adegoke O., Shephard A. Bactericidal activity of hexylresorcinol lozenges against oropharyngeal organisms associated with acute sore throat. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):99. doi: 10.1186/s13104-020-04954-1.
7. Arifov S.S., Khasanov S.A., Khasanov U.S. The Clinical Course of Chronic Tonsillitis in Persons of Elderly and Senile Age. *Central Asian Journal of Medicine.* 2019;3(3):63–69. Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2019/iss3/15/>
8. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
9. Haidara A. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;8(3): 98–105. doi: 10.4236/ijohns.2019.83011.
10. Тотолян А.А., Бурова Л.А. Критический анализ предполагаемых механизмов патогенеза постстрептококкового гломерулонефрита. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2001;3(4): 316–323. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2001/4/cmasc-2001-t03-n4-p316/cmasc-2001-t03-n4-p316.pdf>.
11. Аксенова А.В., Шостак Н.А., Гусева О.А. Постстрептококковые заболевания в клинической практике. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81(2):39–43. doi: 10.17116/otorino201681239-43.
12. Крюков А.И., Товмасын А.С., Жуховицкий В.Г. Биопленки в этиологии и патогенезе хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии.* 2008;3(3):71–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10437813>.
13. Dapefrid A., Lundström B., Tano K. Prevalence of *Fusobacterium necrophorum* in tonsils from patients with chronic tonsillitis. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(3):297–301. doi: 10.1080/00016489.2016.1229024.
14. Gonzalez-Lucano L.R., Vazquez-Armenta G.V., Pereira-Suarez A.L., Ramirez-de Arellano A., Ramirez-de Los Santos S., Lopez-Pulido E.I. Prevalence of Epstein-Barr virus DNA in tonsillar tissue from patients with chronic tonsillitis in Mexican population. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(8):764–767. doi: 10.3855/jidc.11424.
15. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Эпидемиология грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха. *Проблемы медицинской микробиологии.* 2011;13(1):28–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16038227>.
16. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Шадрин Г.Б., Кунельская В.Я., Мачулин А.И., Красноикова Д.И., Андреевкова О.А. Роль микобиоты при хронической воспалительной патологии ЛОР-органов. *Consilium Medicum.* 2017;19(11.1. Болезни органов дыхания):52–56. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikobioty-pri-hronicheskoy-vospalitelnoy-patologii-lor-organov>.
17. Арзамасов С.Г., Иванец И.В. Некоторые особенности течения хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии.* 2011;1(1): 55–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18261076>.
18. Янов Ю.К., Мальцева Г.С., Дроздова М.В., Захарова Г.П., Гринчук О.Н. Выбор лечебной тактики у больных хроническим тонзиллитом стрептококковой этиологии и длительным субфебрилитетом. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(1):64–67. doi: 10.17116/otorino20198401164.
19. Каспранская Г.Р., Лопатин А.С. Хронический тонзиллит: разные взгляды на старую проблему. *Медицинский совет.* 2013;5(6):69–71. doi: 10.21518/2079-701X-2013-5-6-69-71.
20. Павлова Г.В., Мартюшева В.И. Вторичная профилактика обострений хронического тонзиллита бактериофагальными средствами. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(2):46–49. doi: 10.17116/otorino20198402146.
21. Крюков А.И., Гуров А.В., Юшкина М.А., Изотова Г.Н. Особенности клинического течения воспалительных заболеваний ротоглотки различной этиологии и возможности местной терапии. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(5):68–72. doi: 10.17116/otorino20198405168.
22. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А., Арзамасов С.Г., Набиева Т.Т. Современные подходы к диагностике заболеваний, сопряженных с хроническим тонзиллитом. *Вестник оториноларингологии.* 2013;3(3):21–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20188807>.
23. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г. Небные миндалины: физиология и патология. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(6): 11–16. doi: 10.17116/otorino20198406111.
24. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. *Медицинский совет.* 2020;16(16): 150–159. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159.
25. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Гистологический анализ состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите. *Медицинский совет.* 2019;20(2):68–71. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-68-71.
26. Гуров А.В., Михалева Л.М., Гордиенко М.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Современные методы оценки морфофункционального состояния различных органов и тканей в оториноларингологии. *Медицинский совет.* 2019;8(8):43–47. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-43-47.
27. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(4):277–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731890/>
28. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии.* 2013;78(3):8–11. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologij/2013/3/030042-4668201332>.
29. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии. *Вестник оториноларингологии.* 2018;83(2):30–33. doi: 10.17116/otorino201883230-33.

References

1. Pal'chun V.T., Luchikhin L.A., Kryukov A.I. *Inflammatory diseases of the pharynx*. Moscow: GEOTAR-media; 2012. 190 p. (In Russ.) Available at: <https://2lib.org/book/2546806/d32fa5?id=2546806&secret=d32fa5>.
2. Douglas C.M., Lang K., Whitmer W.M., Wilson J.A., Mackenzie K. The effect of tonsillectomy on the morbidity from recurrent tonsillitis. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(6):1206–1210. doi: 10.1111/coa.12850.
3. Maizia A., Letrilliart L., Colin C. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a cost-effectiveness study. *Presse Med*. 2012;41(4):e195–203. (In French) doi: 10.1016/j.lpm.2011.10.021.
4. Nash D.R., Harman J., Wald E.R., Kelleher K.J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(11):1114–1119. doi: 10.1001/archpedi.156.11.1114.
5. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–564. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
6. Matthews D., Adegoke O., Shephard A. Bactericidal activity of hexylresorcinol lozenges against oropharyngeal organisms associated with acute sore throat. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):99. doi: 10.1186/s13104-020-04954-1.
7. Arifov S.S., Khasanov S.A., Khasanov U.S. The Clinical Course of Chronic Tonsillitis in Persons of Elderly and Senile Age. *Central Asian Journal of Medicine*. 2019;3(3):63–69. Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2019/iss3/15/>
8. Pal'chun V.T. *Otorhinolaryngology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
9. Haidara A. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;8(3): 98–105. doi: 10.4236/ijohns.2019.83011.
10. Totolian A.A., Burova L.A. Critical Analysis of Suggested Mechanisms of Pathogenesis of the Post streptococcal Glomerulonephritis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy*. 2001;3(4):316–323. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2001/4/cm-ac-2001-t03-n4-p316/cm-ac-2001-t03-n4-p316.pdf>.
11. Aksenova A.V., Shostak N.A., Guseva O.A. The post-streptococcal diseases in the clinical practice. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(2):39–43. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201681239-43.
12. Kryukov A.I., Tovmasyan A.S., Zhukhovitsky V.G. Biofilms in etiology and pathogenesis of chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008;3(7):1–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10437813>.
13. Dapefrid A., Lundström B., Tano K. Prevalence of Fusobacterium necrophorum in tonsils from patients with chronic tonsillitis. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(3):297–301. doi: 10.1080/00016489.2016.1229024.
14. Gonzalez-Lucano L.R., Vasquez-Armenta G.V., Pereira-Suarez A.L., Ramirez-de Arellano A., Ramirez-de Los Santos S., Lopez-Pulido E.I. Prevalence of Epstein-Barr virus DNA in tonsillar tissue from patients with chronic tonsillitis in Mexican population. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(8):764–767. doi: 10.3855/jidc.11424.
15. Kryukov A.I., Kunelskaya V.Ya., Shadrin G.B. Epidemiology of fungal diseases of upper respiratory tract and ear. *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology*. 2011;13(1):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16038227>.
16. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Shadrin G.B., Kunelskaya V.Ya., Machulin A.I., Krasnikova D.I., Andreenkova O.A. Role of fungi in chronic inflammatory ENT pathology. *Consilium Medicum*. 2017;19(11.1. Respiratory Organs Diseases):52–56. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikrobioty-pri-hronicheskoy-vospalitelnoy-patologii-lor-organov>.
17. Arzamazov S.G., Ivanets I.V. Certain peculiarities of the clinical course of chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2011;1(1):55–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18261076>.
18. Ianov Iu.K., Maltseva G.S., Drozdova M.V., Zakharova G.P., Grinchuk O.N. The choice of the treatment strategy for the patients presenting with chronic tonsillitis of streptococcal etiology and subfebrility of long duration. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(1):64–67. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20198401164.
19. Kaspranskaya G.R., Lopatin A.S. Chronic tonsillitis: different views on the old topic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;5(6):69–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-5-6-69-71.
20. Pavlova G.V., Martiusheva V.I. Secondary prevention of chronic tonsillitis exacerbations by bacteriophage. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(2):46–49. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino2019840246.
21. Krukov A.I., Gurov A.V., Yushkina M.A., Izotova G.N. Peculiarities of clinical course of inflammatory diseases of the oropharynx of various etiologies and possibilities of local therapy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(5):68–72. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20198405168.
22. Pal'chun V.T., Gurov A.V., Aksenova A.V., Guseva O.A., Arzamazov S.G., Nabieva T.T. Modern approaches to the diagnosis of diseases associated with chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;3(3):21–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20188807>.
23. Pal'chun V.T., Kryukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G. Palatine tonsils: physiology and pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(6):11–16. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20198406111.
24. Pal'chun V.T., Kryukov A.I., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;16(15):150–159. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159.
25. Pal'chun V.T., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Histological examination of the palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;20(6):68–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-68-71.
26. Gurov A.V., Mikhaleva L.M., Gordienko M.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Muratov D.L. Modern methods for assessing the morphofunctional state of various organs and tissues in otorhinolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;8(8):43–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-43-47.
27. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(4):277–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731890/>
28. Pal'chun V.T. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(2): 30–33. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
29. Pal'chun V.T., Gurov A.V., Guseva O.A. The specific pathogenetic features of the development of chronic tonsillar pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(2):30–33. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883230-33.

Информация об авторах:

Крюков Андрей Иванович, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; ORCID: 0000-0001-8483-2530

Пальчун Владимир Тимофеевич, чл.-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-3521-7424

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-9811-8397

Дубовая Татьяна Клеониковна, д.м.н., профессор, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; ORCID: 0000-0001-7936-180X

Ермолаев Александр Геннадьевич, аспирант, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-2642-5173; ermolaev2009@yandex.ru

Мурзаханова Зульфия Ваизовна, аспирант, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-7412-6448

Information about the authors:

Andrey I. Kriukov, Corr. Member of RAS, Honoured Worker of Science of RF, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute of the Moscow Healthcare Department; 18A/2, Zagorodnoe Sh., Moscow, 117152, Russia; ORCID: 0000-0001-8483-2530

Vladimir T. Pal'thun, Corr. Member of RAS, Honoured Worker of Science of RF, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-3521-7424

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-9811-8397

Tatiana K. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Faculty of General Medicine, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute of the Moscow Healthcare Department; 18A/2, Zagorodnoe Sh., Moscow, 117152, Russia; ORCID: 0000-0001-7936-180X

Aleksandr G. Ermolaev, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-2642-5173; ermolaev2009@yandex.ru

Zulfiya V. Murzakhanova, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7412-6448