



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 12

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

OUTPATIENT CLINIC 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: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

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»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала:

<https://www.med-sovet.pro>
Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 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. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 31 июля 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АБС

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



Founder and publisher:
REMEDIMUM GROUP LLC

Editor in Chief:

Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova,
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko,
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:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The 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.ФЦ77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.
Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included 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. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya St.,
Moscow.

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

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*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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*)

Гарашенко 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*)

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

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

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., д.м.н., 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*)

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

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*)

Мизерничий 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*)

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

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 Российской 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*)

Таранушко 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*)

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 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 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 named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

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

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (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., 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*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

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

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

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*)

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

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

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

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

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. 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. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. 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. Mikhlin, 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. 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.), 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*)

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member 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. 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*)

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

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director 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. 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*)

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

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

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*)

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

Содержание

Кардиология

- Цветкова О.А., Воронкова О.О.
Безопасность и эффективность ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с коморбидными заболеваниями. Возможности лечения COVID-19 8
- Константинова Е.В., Атабегашвили М.Р., Савичева А.А., Нестеров А.П., Гиляров М.Ю.
Дифференциальный диагноз инфаркта миокарда и миоперикардита в период пандемии 18
- Борисова Е.В., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлова Е.Е.
Выбор стратегии антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике: преимущества триметазидина 25
- Скороходкина О.В., Лунцов А.В., Васильева А.А., Барейчева О.А.
Наследственный ангиотек: подходы к диагностике и лечению, анализ клинического семейного случая 34

Неврология

- Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Филиппова Ю.А.
Лекарственно-индуцированный ишемический инсульт 42
- Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Сулов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фокин С.В.
Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19 50
- Головачева В.А., Головачева А.А.
Алгоритмы диагностики и лечения острой боли в нижней части спины 63
- Кукес И.В., Салмаси Ж.М., Терновой К.С., Казимирский А.Н., Ободзинская Т.Е., Лим В.Г., Глазовский П.Б., Мамедов И.С., Порядин Г.В., Савичева А.С., Кукес Е.А., Птицын М.С., Андреев А.Д.
Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций 72

Пульмонология, ЛОР

- Зыков К.А., Викентьев В.В., Голобородова И.В., Колпаченко И.И., Бондарев О.В., Гусева Т.Ф., Соколов Е.И.
Применение короткодействующих бронходилататоров у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на современном этапе 91
- Кривошальников А.А., Реброва С.А., Шамкина П.А.
Особенности применения современных антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита 101
- Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Дубовая Т.К., Бахтин А.А.
Лечение перфорации барабанной перепонки плазмой крови, обогащенной тромбоцитами факторами роста 110
- Свиштушкин В.М., Щенникова Е.С., Синьков Э.В.
Сравнение эффективности лазерного и радиоволнового методов хирургического лечения пациентов с хроническим ринитом 116
- Дворянчиков В.В., Дроздова М.В., Рязанцев С.В., Преображенская Ю.С., Павлова С.С.
Альтернативные методы борьбы с назальной обструкцией у детей 124
- Фассахов Р.С., Маралов Д.И.
Момента зона фруита в лечении аллергического ринита: комплексный терапевтический эффект 130
- Павлова С.С., Корнеев А.А., Дворянчиков В.В., Рязанцев С.В., Рязанцева Е.С., Донская О.С.
Оценка потерь здоровья населения в результате назальной обструкции на основе концепции глобального бремени болезни: общие подходы и направления исследований 138
- Калашник Д.Н., Корольчук И.С.
Коморбидный больной хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: возможности ранней диагностики легочной гипертензии в амбулаторных условиях 146

- Чернявская О.А., Осипов А.В.
Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовиглиуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 154
- Салухов В.В., Крюков А.В., Чуговых А.А., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Лахин Р.Е., Данцев В.В., Степаненко И.А., Гурба М.О., Степанова Т.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г.
Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмонии, вызванных COVID-19, без гипоксемии 162
- Штро А.А., Галочкина А.В., Николаева Ю.В., Петухова Г.Д., Федорова В.А., Лиознов Д.А.
Изучение вирулицидной активности медицинского изделия МестаМидин®-нос в отношении возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний 174
- Лазарева Н.Б., Максимов М.Л., Кукес И.В.
Рациональная муколитическая терапия при респираторных заболеваниях: клиническая интерпретация фармакологических свойств для обоснованного выбора 181

Гастроэнтерология

- Пахомова И.Г.
Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность. Особенности выбора фермента 192
- Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Серебров С.Ю., Комиссаренко И.А.
Современные возможности фармакологического воздействия на микрофлору и моторную активность кишечника 200
- Казолин А.Н., Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Гилюк А.В.
Диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с запорами 210

Эндокринология

- Моргунова Т.Б., Гликина И.В., Фадеев В.В.
Предиабет: проблемы и пути решения 220
- Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Салухов В.В., Агафонов П.В.
Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа и новые возможности управления сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа 228
- Шацкая О.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С.
Гликемический контроль – важный инструмент в профилактике сердечно-сосудистого старения у больных сахарным диабетом 238
- Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Михеева О.М.
Аналог инсулина длительного действия в терапии сахарного диабета 2-го типа: акцент на доказанную эффективность и безопасность 246
- Храмылин В.Н.
Дифференциальный диагноз полинейропатий при сахарном диабете 256
- Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Каторжанская Т.Ю., Каторжанский В.К.
Гипотиреоз: найти и обезвредить 266
- Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Максимова Е.Н., Смолина Л.Н.
Анализ тиреоидного статуса беременных женщин в регионе легкого йодного дефицита 276
- Рунова Г.Е.
Роль самоконтроля гликемии в управлении сахарным диабетом: по материалам рекомендаций Американской диабетической ассоциации (2021) 286
- Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Саприна Т.В., Никонова В.С., Мельяновская Ю.Л., Зодьбинова А.Э., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д.
Оценка обеспеченности витамином D в различных возрастных периодах 294
- Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Кузина И.А.
Влияние ипратилидиола на компоненты метаболического синдрома и неалкогольную жировую болезнь печени 305

Ревматология

- Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.
Современные возможности фармакологической коррекции гиперурикемии при ревматических заболеваниях. Ведение сложных клинических случаев 313
- Кузнецова И.В., Чилова Р.А.
Менопаузальный остеопороз в практике врача-гинеколога 320

Дерматология

- Каткова К.В., Плиева К.Т., Денисова Е.В., Жукова О.В., Волнухин А.В., Корсунская И.М.
Влияние коронавирусной инфекции на течение псориаза 332
- Круглова Л.С., Иконникова Е.В., Авагумян М.А.
Влияние постпроцедурного ухода на эффективность восстановления кожи и коррекцию побочных эффектов после косметологических процедур 340
- Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Пирузян А.Л., Корсунская И.М.
Место протеогликанов в терапии алопеций разного генеза 347

Гинекология

- Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В.
Роль антиоксидантной терапии в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий 353
- Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Донников А.Е., Долгушина Н.В.
Полиморфизмы гена рецептора витамина D и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий 360

Офтальмология

- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Бурденный А.М., Логинов В.И.
Панель генетических маркеров для прогнозирования риска развития синдрома сухого глаза различной этиологии 366
- Гамидов А.А., Сурнина З.В., Андреева И.В.
Тактика комбинированного (ANTI-VEGF и лазерного) лечения вторичной оперированной рефрактерной неоваскулярной глаукомы (клиническое наблюдение) 374
- Воронин Г.В., Эль-Сангахаи А.А., Ярцев В.Д., Сурнина З.В., Нарбут М.Н.
Вязко-пластические свойства радужной оболочки при различных формах глаукомы 379

Практика

- Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Девликамова Ф.И.
Боль в нижней части спины. Разбор клинического случая 384
- Смоляков Ю.Н., Раменский В.В., Нольфин Н.А., Анохова Л.И., Федоренко Е.В., Мухоморов М.М.
Сравнительный анализ биоэлектрической активности головного мозга персонала станции скорой медицинской помощи до и после смены 392
- Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н.
Анемия в периоперационном периоде 398

Диссертант

- Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Питровский Л.Б., Шабанов П.Д.
Противопаркинсоническая активность новых лигандов N-метил-D-аспартат-рецепторов в тесте ареколинового гиперкинеза 406
- Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.
Флеш-мониторинг глюкозы при гестационном сахарном диабете: возможности оценки вариабельности гликемии 414
- Прокопович В.С.
Амбулаторное ведение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией 420
- Кириянова Е.А., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р.
Результаты лечения мигрени в зависимости от менструальной ассоциации 426

Content

Cardiology

- Tsvetkova O.A., Voronkova O.O.
Safety and efficacy of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular diseases in combination with comorbid diseases. COVID-19 treatment options 8
- Konstantinova E.V., Atabegashvili M.R., Savicheva A.A., Nesterov A.P., Gilyarov M.Yu.
Differential diagnosis of myocardial infarction and myopericarditis during a pandemic 18
- Borisova E.V., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleva E.E.
Choosing an antianginal therapy strategy in patients with stable coronary artery disease in real clinical practice: the advantages of trimetazidine 25
- Skorohodkina O.V., Luntsov A.V., Vasileva A.A., Barycheva O.A.
Hereditary angioedema: approaches to diagnosis and treatment, analysis of a clinical family case 34

Neurology

- Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Filippova Y.A.
Drug-induced ischemic stroke 42
- Aleksandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Suslov A.G., Belyakov K.M., Yulin V.S., Fomin S.V.
Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19 50
- Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.
Diagnostic and treatment algorithms for acute low back pain 63
- Kukes I.V., Salmasi J.M., Ternovoy K.S., Kazimirskaia A.N., Obodzinskaya T.E., Lim V.G., Glagovskiy P.B., Mamedov I.S., Poryadin G.V., Savicheva A.S., Kukes E.A., Pitsyn M.S., Andreev A.D.
Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions 72

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Zykov K.A., Vikentyev V.V., Goloborodova I.V., Kopchenov I.I., Bondarev O.V., Guseva T.F., Sokolov E.I.
The use of short-acting bronchodilators in patients with chronic bronchoobstructive pathology at the present stage 91
- Krivopalov A.A., Rebrova S.A., Shamkina P.A.
Features of the modern antihistamines use in the treatment of allergic rhinitis 101
- Kriukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Dubovaya T.K., Bakhtin A.A.
Eardrum perforation treatment blood plasma enriched with platelet growth factors 110
- Svistushkin V.M., Shchennikova E.C., Sinkov E.V.
Comparison of efficacy of laser and radio-wave methods of surgical treatment of patients with chronic rhinitis 116
- Dvorianchikov V.V., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V., Preobrazhenskaya Yu.S., Pavlova S.S.
Alternative methods for controlling nasal obstruction in children 124
- Fassakhov R.S., Marapov D.I.
Mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis: a complex therapeutic effect 130
- Pavlova S.S., Korneenkova A.A., Dvorianchikov V.V., Ryazantsev S.V., Ryazantseva E.S., Donskaya O.S.
Assessment of population health losses due to nasal obstruction based on the concept of the global burden of disease: general approaches and research directions 138
- Kalashnik D.N., Korolchuk I.S.
Comorbid patient with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: opportunities for early diagnosis of pulmonary hypertension in outpatient settings 146

Cherniavskaya O.A., Osipov A.V.

- Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovyhialuronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19 154
- Salukhov V.V., Kryukov E.V., Chugunov A.A., Kharitonov M.A., Rudakov Y.V., Lakhin R.E., Dancev V.V., Stepanenko I.A., Gurba M.O., Stepanova T.V., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.H.
The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia 162
- Shtro A.A., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Petukhova G.D., Fedorova V.A., Lioznov D.A.
Study of the medical device MestaMidin®-nos virucidal activity of against influenza and ARD pathogens 174
- Lazareva N.B., Maximov M.L., Kukes I.V.
Rational mucolytic therapy in respiratory diseases: clinical interpretation of pharmacological properties for informed choice 181

Gastroenterology

- Pakhomova I.G.
Secondary exocrine pancreatic insufficiency. Features of the choice of the enzyme 192
- Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu.
Modern opportunities of pharmacological effect on gut microbiome and motor activity 200
- Kazyulin A.N., Samsonov A.A., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S.V., Gilyuk A.V.
Diagnostics of functional disorders of the gastrointestinal tract in patients with constipation 210

Endocrinology

- Morgunova T.B., Glinkina I.V., Fadeev V.V.
Prediabetes: challenges and opportunities 220
- Khalimov Iu.Sh., Rubtsov Yu.Ye., Salukhov V.V., Agafonov P.V.
New opportunities for managing vascular age in patients with type 2 diabetes mellitus 228
- Shatskaya O.A., Bondarenko I.Z., Kukharensko S.S.
Glycemic control as an important tool in the prevention of cardiovascular aging in patients with diabetes mellitus 238
- Biryukova E.V., Shinkin M.V., Mikhcheva O.M.
Long-acting insulin analogue in the treatment of type 2 diabetes mellitus: emphasis on proven efficacy and safety 246
- Khramilin V.N.
Differential diagnosis of polyneuropathies in diabetes mellitus 256
- Verbovy A.F., Dolgikh Yu.A., Katorzhanskaya T.Yu., Katorzhanskiy V.K.
Hypothyroidism: find and neutralize 266
- Suplotova L.A., Makarova O.B., Maksyukova E.N., Smolina L.N.
Analysis of the thyroid status of pregnant women in the region of mild iodine deficiency 276
- Runova G.E.
The role of glycemic self-control in diabetes management: based on the American Diabetes Association guidelines (2021) 286
- Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N., Shubina Y.F., Saprina T.V., Nikonova V.S., Melyanovskaya Y.L., Zodbina A.E., Zhekayte E.K., Odinaeva N.D.
Assessment of vitamin D supply at different age 294
- Petunina N.A., Telnova M.E., Kuzina I.A.
Effect of ipragliflozin on metabolic syndrome components and non-alcoholic fatty liver disease 305

Rheumatology

- Sivordova L.E., Polyakova Y.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavadovskii B.V.
Modern facilities of pharmacological correction of hyperuricemia in rheumatic diseases. Management of difficult clinical cases 313
- Kuznetsova I.V., Chilova R.A.
Menopausal osteoporosis in the practice of a gynecologist 320
- Katkova K.V., Plieva K.T., Denisova E.V., Zhukova O.V., Volnukhin A.V., Korsunskaya I.M.
Influence of coronavirus infection on the course of psoriasis 332
- Kruglova L.S., Ikonnikova E.V., Avagumyan M.A.
The effect of post-procedure care on the effectiveness of skin restoration and correction of side effects after aesthetic procedures 340
- Sakania L.P., Melnichenko O.O., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M.
Role of proteoglycans in the treatment of alopecia of various genesis 347

Gynecology

- Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V.
The role of antioxidant therapy in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs 353
- Romanov A.Yu., Syrkasheva A.G., Donnikov A.E., Dolgushina N.V.
Vitamin D receptor gene polymorphisms and the effectiveness of assisted reproductive technology 360

Ophthalmology

- Safonova T.N., Zaitseva G.V., Burdenniy A.M., Loginov V.I.
Panel of genetic markers for predicting the risk of developing dry eye disease of various etiologies 366
- Gamidov A.A., Surnina Z.V., Andreeva I.V.
Management of patients with operated refractory neovascular glaucoma (clinical observation) 374
- Voronin G.V., El Sanghawawi A.E., Yartsev V.D., Surnina Z.V.
Viscoelastic properties of the iris in different types of glaucoma 379

Practice

- Khaibullina D.Kh., Maksimov Yu.N., Devlikamova F.I.
Low back pain: a case study 384
- Smolyakov Yu.N., Ramenskiy V.V., Nofin N.A., Anokhova L.I., Fedorenko E.V., Mikhahanov M.M.
Comparative analysis of bioelectric activity of the brain of ambulance station personnel before and after daily duty 392
- Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N.
Perioperative anemia 398

Dissertant

- Dergachev V.D., Yakovleva E.E., Brusina M.A., Bychkov E.R., Piotrovskiy L.B., Shabanov P.D.
Antiparkinsonian activity of new N-methyl-D-aspartate receptor ligands in the arecoline hyperkinesia test 406
- Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya.
Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: possibilities for assessing glycemic variability 414
- Prokopovich V.S.
Outpatient management of patients with discogenic lumbosacral radiculopathy 420
- Kiryanova E.A., Kovalchuk N.A., Tabeeva G.R.
Results of migraine treatment depending on its menstrual association 426

Безопасность и эффективность ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с коморбидными заболеваниями. Возможности лечения при COVID-19

О.А. Цветкова✉, ORCID: 0000-0001-6546-3450, oatsvetkova@mail.ru

О.О. Воронкова, ORCID: 0000-0002-4705-8037, voronkova.oo@gmail.com

Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний ацетилсалициловой кислотой (АСК) является очень важным вопросом. АСК обеспечивает предотвращение преждевременной смерти, торможение прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий, предупреждение клинических осложнений и обострений болезни, уменьшение количества случаев и сроков госпитализации. Назначение АСК явилось тем важным методом, который оказал большое влияние на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, что связано с двумя факторами: увеличением продолжительности жизни населения Земли в целом и стойким лидированием ишемической болезни сердца и мозгового инсульта как ведущих причин смерти, инвалидности и потери трудоспособности. Обсуждаются патогенетические аспекты назначения АСК. Наиболее распространенной лекарственной формой низкодозовых (нд) препаратов АСК для профилактического применения является кишечнорастворимая таблетка – 80,6% в структуре препаратов нд АСК. Низкодозовые АСК представлены в основном в виде монопрепаратов (84,4%), содержащих в качестве активного действующего вещества только АСК, чаще всего в дозе 100 мг. Однако побочные действия АСК ограничивают ее прием. Это обусловлено также большой частотой коморбидных заболеваний, таких как бронхиальная астма и язвенная болезнь желудка. В статье обсуждаются вопросы назначения АСК и возможностей лечения больных с сопутствующей бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка и ожирением. Распространенность гастродуоденальных повреждений была значительно ниже при применении АСК с кишечным покрытием, чем при применении буферной АСК. Продемонстрировано, что эндоскопические поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области были значительно менее вероятны при применении АСК с кишечным покрытием (100 мг/сут), чем при применении обычной АСК, и оценка поражения при применении АСК с кишечным покрытием была аналогична оценке плацебо без АСК. В свете пандемии COVID-19 обсуждается вопрос о возможностях включения АСК в схему лечения данной инфекции.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, COVID-19, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка, ожирение

Для цитирования: Цветкова О.А., Воронкова О.О. Безопасность и эффективность ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с коморбидными заболеваниями. Возможности лечения COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(12):8–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-8-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety and efficacy of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular diseases in combination with comorbid diseases. COVID-19 treatment options

Olga A. Tsvetkova✉, ORCID: 0000-0001-6546-3450, oatsvetkova@mail.ru

Olga O. Voronkova, ORCID: 0000-0002-4705-8037, voronkova.oo@gmail.com

Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Secondary prevention of cardiovascular disease with aspirin is a very important issue. Acetylsalicylic acid ensures the prevention of premature death, inhibition of progression and the achievement of partial regression of coronary atherosclerosis, prevention of clinical complications and exacerbations of the disease, reduction of the number of cases and the duration of hospitalization.

The most promising direction of modern cardiology is considered to be the prevention of cardiovascular diseases (CVD) and their complications (CVD). This is due to two factors: an increase in the life expectancy of the world's population as a whole and the persistent leadership of coronary heart disease and brain stroke as the leading causes of death, and disability. The pathogenetic aspects of the administration of acetylsalicylic acid are discussed. The most common dosage form of low-dose (ld) preparations of acetylsalicylic acid (ASA) for preventive use is an intestinal-soluble tablet – 80.6% in the structure of ldASK preparations. Low-dose ASK preparations are mainly presented (84.4%) in the form of monopreparations containing only ASA as the active substance, most often at a dose of 100 mg. However, the side effects of aspirin limit drug intake. This is also due to the high frequency of comorbid diseases such as bronchial asthma and stomach ulcer. The article discusses the issue of prescribing acetylsalicylic acid and the possibility of treating patients with concomitant bronchial asthma, gastric ulcer and obesity. The prevalence of gastroduodenal lesions was significantly lower with intestinal-coated ASA than with buffered acetylsalicylic acid. It was demonstrated that endoscopic lesions of the gastroduodenal mucosa were significantly less likely when using intestinal-coated ASA (100 mg / day) than when using conventional acetylsalicylic acid, and the assessment of the lesion when using intestinal-coated ASA was similar to the assessment of placebo without acetylsalicylic acid. In addition, the issue of the possibility of including acetylsalicylic acid in the treatment regimen for COVID 19 is being discussed.

Key words: acetylsalicylic acid, clopidogrel, secondary prevention of cardiovascular diseases, COVID-19, bronchial asthma, gastric ulcer, obesity

For citation: Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. Safety and efficacy of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular diseases in combination with comorbid diseases. COVID-19 treatment options. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-8-16>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее перспективным направлением современной кардиологии считают профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений (ССО). Исключительно важным и широко обсуждаемым вопросом остается вторичная профилактика ССЗ ацетилсалициловой кислотой (АСК). Также широкое внедрение немедикаментозных методов в профилактику ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, сахарного диабета (СД) за последние десятилетия позволило значительно снизить смертность от коронарных причин в развитых странах [1, 2].

При лечении пациентов с ИБС задачи стратегического плана решаются в рамках программы вторичной профилактики. К ним относятся: предотвращение преждевременной смерти, торможение прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий, предупреждение клинических осложнений и обострений болезни.

МЕСТО АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Совсем недавно решение о необходимости назначать АСК основывалось только на возрасте, в настоящее время данный подход пересмотрен, и для назначения АСК нужны более веские основания. Возраст не является показанием к назначению (применению) малых доз АСК. В этом случае риск от приема АСК (например, риск желудочно-кишечных кровотечений) не превышает потенциальную пользу [2].

Назначение АСК явилось тем важным методом, который оказал большое влияние на профилактику ССЗ и их осложнений, что связано с двумя факторами: увеличением продолжительности жизни населения Земли в целом и стой-

ким лидированием ИБС и мозгового инсульта как ведущих причин смерти, инвалидности и потери трудоспособности.

Использование лекарственных препаратов является одним из самых простых, доступных и эффективных подходов к профилактике ССЗ и ССО. Одно из наиболее значимых направлений в фармакологической профилактике – рациональное применение антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. Этот вопрос хорошо изучен, но на уровне пациентов все еще остаются заблуждения.

Сегодня целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т. е. у пациентов с высоким риском ССО, не вызывает сомнений. Показано, что АСК предотвращает ССО у 36 пациентов из 1 тыс., получающих аспирин в течение 2 лет [3].

В ретроспективном исследовании «случай – контроль», включавшем 3 137 пациентов с геморрагическим инсультом или субарахноидальным кровоизлиянием, АСК не увеличивал риск геморрагического инсульта и снижал риск субарахноидального кровоизлияния [3].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЗНАЧЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Аспирин был создан в 1897 г. в Германии, это было новое слово в лечении ревматизма. Его тройной эффект идеально соответствовал лечению этой болезни. Препарат также использовали при различных болях, высокой температуре и простудных болезнях.

Все изменилось в 1971 г., когда английский фармаколог Джон Вейн расшифровал механизм действия аспирина. Профессор Вейн доказал, что аспирин угнетает синтез простагландинов (ПГ), принимающих самое широкое участие в воспалении, регуляции боли и температуры, а также, что особенно важно для сердечников, в свертывании крови.

Некоторые простагландины (ПГ) способствуют слипанию тромбоцитов и, соответственно, образованию тромбов, приводящих к инфарктам и инсультам. Аспирин, блокируя синтез ПГ даже в малых дозах, предупреждает развитие этих серьезнейших заболеваний. Понимая это, Дж. Вейн предложил использовать низкие дозы аспирина для профилактики образования тромбов в сосудах сердца. За прошедшие годы малые дозы аспирина спасли жизни многим миллионам людей, которые могли бы умереть от инфаркта или инсульта. За это открытие в 1982 г. Дж. Вейн получил Нобелевскую премию.

Малые дозы АСК в качестве антитромбоцитарного средства также эффективны, как и высокие (более 150 мг/сут), но вызывают меньше побочных эффектов. Ведь антиагрегационный эффект препарата связан с необратимой блокадой фермента ЦОГ-1 тромбоцитов и почти полным подавлением продукции тромбоксана А₂. Механизм действия АСК связан с необратимым воздействием на фермент циклооксигеназу 1 тромбоцитов, участвующую в синтезе тромбоксана А₂, взаимодействующего с тромбоксановыми и простагландиновыми рецепторами тромбоцитов, приводит к торможению их активации и привлечению их в зону повреждения сосудистой стенки.

АСК является одним из наиболее широко используемых антиагрегантных препаратов, применение которого лежит в основе большинства современных стратегий антитромботической терапии. АСК используется при остром коронарном синдроме (ОКС), а также для вторичной профилактики ССО. Особенностью фермента ЦОГ-1 является его чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки раз превышает таковую у фермента ЦОГ-2, ответственного за реакции воспаления. В связи с этим в малых дозах АСК, блокируя только ЦОГ-1, преимущественно вызывает снижение продукции тромбоксана А₂, т. е. проявляет себя только как антиагрегант, но не как противовоспалительное средство.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Вторичная профилактика заключается в раннем выявлении заболеваний, предупреждении прогрессирования болезненного процесса и его возможных осложнений.

Во многих крупных исследованиях доказана необходимость назначения АСК в следующих случаях:

- перенесенный инфаркт миокарда,
- перенесенный инсульт,
- перенесенная операция аортокоронарного шунтирования,
- высокий риск развития инфаркта или ишемического инсульта.

Предыдущие систематические обзоры рандомизированных исследований АСК в сравнении с плацебо при вторичной профилактике транзиторной ишемической атаки (ТИА) или ишемического инсульта сообщили лишь об относительном снижении риска повторного инсульта

на 13%. Систематические обзоры исследований АСК в лечении госпитализированных пациентов с острым инсультом также сообщили о снижении на 13% краткосрочного риска повторного инсульта или внутримозгового кровоизлияния. Тем не менее ряд исследований показал гораздо более существенные преимущества срочной медицинской помощи АСК после ТИА или незначительного инсульта, при этом ранний риск повторного инсульта снижается на целых 80%, а также возможно снижение тяжести инсульта. Временной курс приема АСК не изучался ни в рандомизированных исследованиях, ни в последующих систематических обзорах. Поэтому был проведен объединенный анализ индивидуальных данных пациентов из всех доступных исследований АСК по сравнению с контролем после ТИА или ишемического инсульта [4–6].

Ценность этого исследования состоит в том, что при вторичной профилактике после ТИА и ишемического инсульта эффективность влияния АСК на риск ранних рецидивов была недооценена. Анализ показывает значительное снижение раннего риска всех инсультов, ишемического инсульта и острого инфаркта миокарда [7]. Также обнаружено, что большая часть ранней пользы АСК была обусловлена ранее не признанным снижением тяжести раннего рецидивирующего ишемического инсульта, что привело к снижению на 80–90% раннего риска инвалидизации или фатального рецидивирующего ишемического инсульта после ТИА и незначительного инсульта.

Срочное медикаментозное лечение существенно снижает риск раннего рецидива инсульта после ТИА и незначительного инсульта, а раннее применение АСК является ключевым вмешательством. Медицинские службы должны давать АСК как можно скорее, а общественное просвещение должно быть направлено на самостоятельное введение после незнакомых преходящих неврологических симптомов, наводящих на мысль об угрозе инсульта.

Английские ученые включили в систематический обзор и метаанализ рандомизированные клинические исследования (РКИ), найденные в базах данных PubMed, Embase и Cochrane Library Central Register of Controlled [4–6]. В каждое РКИ должны были входить не менее 1 000 пациентов без ССЗ, наблюдение за которыми продолжалось на протяжении как минимум 12 мес. Во всех исследованиях проводилось сравнение АСК с плацебо или отсутствием терапии.

Перед тем как рекомендовать АСК для постоянного приема, врач должен рассчитать риск ССЗ и сердечно-сосудистых событий и только в том случае, если этот риск настолько высок, что превышает риск потенциальных осложнений АСК, предложить этот препарат для длительного приема. АСК в профилактических целях принимается длительное время (как правило, всю жизнь). Наиболее частые осложнения и побочные эффекты связаны с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ): около 4% пациентов, принимающих АСК, отмечают проблемы с ЖКТ. Следует отметить, что распространенность развития язв, в т. ч. и кровоточащих, встречается реже.

Более того, АСК не влияет на вязкость (густоту) крови, т. е. она не делает ее жиже, она влияет на тромбоциты,

которые запускают процесс тромбообразования только в случае нарушения целостности эндотелия сосудов. В случае с атеросклерозом процесс тромбообразования запускается из-за разрыва бляшки, который воспринимается тромбоцитом как повреждение целостности сосуда.

Таким образом, в исследовании пытались выяснить, снижает ли ежедневный прием 100 мг аспирина частоту инфарктов и инсультов по сравнению с плацебо у пациентов с наличием от двух до четырех факторов риска ССЗ [3]. К факторам риска относили:

- повышенный уровень холестерина,
- курение,
- гипертонию,
- наличие ССЗ у ближайших родственников.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КЛОПИДОГРЕЛА

Медикаментозная составляющая вторичной профилактики включает применение АСК, β -блокаторов: атенолола, метопролола, небиволола, соталола, тимолола, ингибиторов АПФ: каптоприла, эналаприла, квинаприла, лизиноприла, мозексиприла, периндоприла, рамиприла, цилазаприла, фозиноприла и др., гиполипидемических препаратов – статинов: ловастатина, симвастатина, аторвастатина кальция, правастатина, флувастатина.

В наши дни АСК – практически единственный антитромботический препарат, клиническая эффективность которого при вторичной профилактике подтверждена многочисленными контролируемыми исследованиями и метаанализами [8–10]. Ингибирование циклооксигеназы сохраняется в течение 7–10 дней (продолжительность жизни тромбоцита). Существует различная индивидуальная чувствительность к АСК, однако клиническая диагностика и способы оценки этого параметра полностью не разработаны [11].

По сравнению с клопидогрелом АСК ассоциировалась со сниженным риском развития MACE (Major Adverse Cardiac Events – большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события) в течение одного года наблюдения среди пациентов с ишемическим инсультом. Эти данные, полученные в условиях реальной практики Тайваньской базой данных NHIRD (the National Health Insurance Research Database), поднимают вопрос о необходимости переоценки существующих терапевтических вариантов, связанных с антитромбоцитарными агентами, используемыми для вторичной профилактики инсульта [12–14].

Среди пациентов с первым в истории ишемическим инсультом вторичная профилактика инсульта с помощью клопидогрела была связана с более высокими показателями MACE, чем АСК. АСК была эффективнее во вторичной профилактике инсульта и лучше клопидогрела в снижении основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ишемического инсульта. Реальные данные свидетельствуют о необходимости переоценки существующих терапевтических возможностей вторичной профилактики инсульта с применением АСК в сравнении с клопидогрелом [11, 13, 15].

ОСНОВНЫЕ ДОЗЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основными показаниями, при которых назначают АСК, являются:

- наличие стенокардии;
- вторичная профилактика при комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний возникновения инфаркта миокарда, особенно если у больного были диагностированы СД, избыточный вес, вредные привычки (никотиновая и алкогольная зависимости), солидный возраст;
- профилактика инсультов;
- профилактика формирования и отрыва тромбов при наличии симптомов, наследственности или операционных вмешательств на сосудах, например ангиопластики, эндартерэктомии сонной артерии, шунтирования и т. д.;
- профилактическое лечение инсульта¹ [13].

Согласно современным международным рекомендациям все больные ИБС при отсутствии противопоказаний должны принимать АСК в дозе 75–150 мг/сут независимо от наличия кардиальных симптомов. Доказано, что назначение АСК больным стабильной стенокардией существенно снижает риск развития ССО (на 33–50%). Доза 100 мг также является самой распространенной (32,7%) при производстве комбинированных препаратов. Содержание АСК 75 мг встречается реже: 16,3% – в монопрепаратах, 27,1% – в комбинированных низкодозовых препаратах АСК (ндАСК) [3].

Подавление функции тромбоцитов сопровождается, по-видимому, угнетением тромбообразования, что проявляется уменьшением частоты тромботических осложнений атеросклероза. Длительное регулярное лечение АСК сопровождается снижением риска развития повторного инфаркта миокарда на 20–40%. Сравнительные исследования показали, что эффективность АСК в профилактике повторных инфарктов сравнима с таковой при назначении непрямых антикоагулянтов. АСК при назначении в раннем периоде после операции коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов на 50%. В настоящее время доминирует точка зрения, согласно которой АСК следует принимать большинству больных ИБС для вторичной профилактики. Противопоказана АСК при язвенной болезни, геморрагических диатезах, индивидуальной непереносимости, почечно-печеночной недостаточности, в некоторых случаях при бронхиальной астме.

Существует мнение, что АСК способствует повреждению слизистой оболочки желудка, действуя на нее местно, из-за того, что она повышает кислотность, однако АСК действует системно: тормозит выработку специального простагландина, защищающего слизистую. Всасываясь в кровь и распределяясь по организму, АСК все равно будет тормозить простагландин. Важно, что это побочное действие и лечебный антитромботический эффект взаимосвязаны, в их основе – единый механизм действия АСК. Но поскольку риск кровотечения невысок (1,3–1,5%),

¹ Тромбо АСС® (Thrombo ASS), инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vida.ru/drugs/thrombo_ass_863.

а полезный эффект несравнимо важнее, АСК остается лучшим средством для вторичной профилактики инфарктов и инсультов.

Кроме того, распространенность эндоскопической гастродуоденальной язвы, связанной с приемом низких доз аспирина (6,5%), в исследовании MAGIC была ниже, чем в других исследованиях [16]. Распространенность язв и эрозии составила 18 и 42% соответственно среди 101 японского пациента с ИБС. Гастродуоденальных повреждений было значительно меньше при применении аспирина с кишечным покрытием, чем при применении буферного аспирина. В ряде исследований обнаружили, что риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ был одинаковым у трех форм аспирина. H.G. Dammann et al. [17] продемонстрировали, что эндоскопические поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области были значительно менее вероятны при применении аспирина с кишечным покрытием (100 мг/сут), чем при применении обычного аспирина, а оценка поражения при применении аспирина с покрытием была аналогична оценке плацебо без аспирина [17].

Важно отметить, что пациенты с выраженным ожирением (индекс массы тела выше 40 кг/м²) нуждаются в большей дозе аспирина: им необходимо принимать 150 мг в день.

В современной кардиологической практике используется небольшое количество антиагрегантных препаратов, принадлежащих к нескольким химическим классам и имеющих различные рецепторные мишени и механизмы действия [9].

Применение АСК при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОИМнСТ) изучено в исследовании ISIS2 (International Studies of Infarct Survival) [10]. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 17 187 пациентам с предполагаемым ОИМнСТ назначались либо АСК в дозе 162,5 мг/сут в течение месяца, либо внутривенное введение стрептокиназы, либо оба вмешательства одновременно, либо назначалось только плацебо. В исследовании было зарегистрировано относительное снижение риска летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение ближайших 5 нед. на 21% у пациентов, получивших АСК, и на 40% у пациентов, получивших и АСК, и тромболитик. Значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на фоне терапии АСК регистрировалось при дальнейшем наблюдении пациентов (в среднем на протяжении 15 мес.). Назначение АСК приводило к снижению риска развития нефатального инфаркта миокарда на 49% и нефатального инсульта на 46%. Назначение АСК предотвращало увеличение риска повторного инфаркта миокарда после тромболитической терапии. Важно отметить, что число сохраненных жизней на 100 пролеченных АСК пациентов растет с увеличением возраста больных (от 2,5 на 100 больных моложе 60 лет до 8 на 100 пролеченных старше 60 лет). Терапия АСК в исследовании ISIS2 приводила к увеличению числа малых кровотечений (2,5% против 1,9% в группе плацебо), но не ассоциировалась с ростом числа больших кровотечений и геморрагическо-

го инсульта. Любопытно, что терапия АСК была эффективной независимо от времени начала приема препарата, хотя наиболее целесообразным представляется раннее назначение антиагрегантной терапии больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСнСТ) [18–20].

Терапия АСК необходима пациентам, подвергшимся реваскуляризации. Назначение АСК после ангиопластики коронарных артерий приводило к снижению риска летального исхода, рестеноза или инфаркта миокарда в сравнении с плацебо [21]. Терапия АСК перед выполнением аортокоронарного шунтирования и сразу после него ассоциировалась с ранними сохраняющимися в течение всего наблюдения эффектом снижения риска тромбоза [21–23].

Метаанализ, объединивший 287 исследований, включающих 135 640 пациентов, получавших антиагрегантную терапию в сравнении с плацебо, и 77 000 пациентов, у которых сравнивались различные режимы антиагрегантной терапии, продемонстрировал значимое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии АСК у больных как групп высокого риска (перенесших инфаркт миокарда), так и со стабильной стенокардией, нарушением ритма, поражением периферических артерий [24, 25]. Следует отметить, что, помимо снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, на фоне антиагрегантной терапии регистрировалось снижение риска тромбоэмболии ветвей легочной артерии на 25% [18, 26–28].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ COVID-19

COVID-19 представляет собой серьезную проблему для всего мира, вызывая огромные медицинские, социальные и экономические последствия. С патофизиологической точки зрения большая часть клинических последствий инфекции SARS-CoV-2 обусловлена повышенной вирусной инфекционностью и способностью вируса вызывать значительное повреждение дыхательных путей [29, 30].

SARS-CoV-2 также способен гиперактивировать местные и системные каскады воспаления, а также способствовать пагубному и прогрессирующему состоянию гиперкоагуляции и агрегации тромбоцитов, приводящему к микро- и макрососудистым тромботическим явлениям [31, 32].

Этот последний биномиум патологических событий, вызванных вирусной инфекцией, определяет так называемое состояние тромбовоспаления – событие, которое наблюдалось при других вирусных и невирусных инфекциях [33–35].

В настоящее время нет конкретных фармакологических рекомендаций по лечению COVID-19, хотя в настоящее время используются противовирусные, иммуномодулирующие, противовоспалительные и антитромботические средства, а другие препараты проходят клинические испытания [36, 37]. Следовательно, современные стратегии лечения должны быть перепрофилированы и направлены против каскада тромбообразования.

В связи с этим длительное применение АСК в качестве противовоспалительного и антитромботического средства было задокументировано на протяжении десятилетий [38]. В дополнение к противовоспалительному и антитромбоцитарному эффектам многие убедительные данные из *in vitro* и экспериментальных моделей подтверждают способность АСК снижать репликацию, размножение и инфекционность нескольких РНК-оболочечных вирусов, включая человеческий CoV-229E и MERS-CoV [39]. Кроме того, АСК улучшила выживаемость среди пациентов. В целом эти данные наряду с признанной способностью АСК смягчать некоторые симптомы, связанные с распространенными вирусными инфекциями, могут поддержать идею включения АСК в число препаратов, заслуживающих тестирования у пациентов с COVID-19. В целом критическая оценка клинических эффектов, полученных в результате тестирования АСК у взрослых с COVID-19, многое добавит ко все еще неполной базе знаний и, надеемся, улучшит нашу способность смягчать катастрофические клинические последствия инфекции SARS-CoV-2.

Появилось много работ, где отмечено, что прием АСК может уменьшить риск смерти при COVID-19 [29, 31, 35]. Разжижая кровь, он предотвращает образование тромбов, тем самым снижая риск инсульта и других поражений органов. Если эти результаты удастся подтвердить, АСК может стать доступным средством, уменьшающим риск тромбообразования при умеренно тяжелых формах коронавируса. Инсульты – закономерное последствие тромбообразования при COVID-19. Поначалу это связывалось с пожилым возрастом пациентов, но позже выяснилось, что от инсультов на фоне COVID-19 страдают и люди в возрасте 30–40 лет. Сами по себе инсульты различаются по степени тяжести. Несмотря на положительный эффект от АСК, принимать ее следует только взрослым. Организм пожилых людей и детей ослаблен, а потому любое вмешательство, даже прием жаропонижающих, может осложнить болезнь. По поводу применения полученных из обзора выводов у американских и европейских медиков возникли разногласия. Анализ показывает, что применение АСК может иметь положительные эффекты у пациентов с COVID-19. Механистически эти данные правдоподобны, учитывая необратимый анти-тромбоцитарный эффект АСК и частую гиперкоагуляцию, наблюдаемую у пациентов с COVID-19 [29, 31, 35].

Результаты исследования [35] интригуют, особенно потому, что АСК была тщательно изучена при хронических ССЗ, имеет хорошо описанный профиль безопасности и доступна во всем мире. Предварительный, гипотетический характер исследования обеспечивает основу для более широкого исследования, которое будет необходимо для подтверждения выводов и оценки причинно-следственных связей при COVID-19. До тех пор пока не будет проведено рандомизированное контролируемое исследование АСК, крайне важно проявлять осторожный оптимизм и сознательно уравнивать известные риски АСК с его потенциальной пользой у пациентов, страдающих COVID-19 [40].

Ниже мы приводим клиническое наблюдение больного, которому проводилась вторичная профилактика ИБС при сопутствующей патологии – бронхиальной астме и язвенной болезни желудка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ф., 70 лет, мужчина.

Клинический диагноз: основной – ИБС, стенокардия стабильная 2-го функциональных класса.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск ССО 4 (очень высокий).

Осложнения: нарушения ритма и проводимости сердца – пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, частая политопная желудочковая экстрасистолия, эпизоды неустойчивой предсердной тахикардии (анамнестически); АВ-блокада 1-й степени.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты, коронарных артерий (стеноз ствола ЛКА 30% – КАГ от 2015 г.), брахиоцефальных артерий (30%-й стеноз правой ОСА, левой ВСА – 35–40%, левой ОСА – 30–35%). ХОБЛ легкого течения, стабильная стадия, бронхиальная астма, atopическая, персистирующая, частично контролируемая. Язвенная болезнь желудка, вне обострения. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Жалобы на перебои в работе сердца, эпизоды учащенного сердцебиения без четкой связи с физической нагрузкой, головную боль при повышении АД (макс. 180/100 мм рт. ст.), одышку при физической нагрузке (подъем на 2-й этаж).

Анамнез жизни. Год и место рождения: 1949, Московская область. В детстве рос и развивался соответственно возрасту, курит в течение 50 лет, в настоящее время по 1/2 пачки в день.

Семейный анамнез: отец умер в 83 года от сердечной недостаточности, мать – в 87 лет – ИМ, язвенная болезнь желудка. Братья, сестры: брат, 64 года – практически здоров, сестра, 74 года – ИБС, гипертония. Дети: дочь, 45 лет – здорова.

Анамнез заболевания. С 2002 г. наблюдается в клинике с диагнозом «ИБС, атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма: частая желудочковая политопная экстрасистолия». Проводилась терапия кордароном с эффектом, после выписки рекомендованную терапию не принимал. В последние годы отмечались редкие эпизоды ноющих болей в прекардиальной области без четкой связи с физической нагрузкой, нестабильность цифр АД с транзиторными подъемами АД макс. до 160/100 мм рт. ст., постоянной терапии не имел. На ЭКГ от августа 2010 г. зафиксирована частая политопная желудочковая экстрасистолия, блокада передней ветви ЛПНГ, по Эхо-КГ нарушений локальной сократимости нет, ФВ = 57%, нарушение диастолической функции. С сентября 2010 г. проводилась терапия конкором 5 мг, АСК 100 мг, предукталом. С этого времени ежегодно обследуется в клинике. В клинике проводилось лечение: бидоп 5 мг утром, лизиноприл 5 мг, далее 10 мг, вечером, АСК 100 мг. На этом фоне приступов стенокардии не возникало, АД стабилизировалось на уров-

не 130–140/80–90 мм рт. ст. Было рекомендовано продолжение терапии конкором, иАПФ, статинами, АСК, динамическое наблюдение. В 2015 г. повторно обследован в кардиологическом отделении в связи с появлением одышки, слабости в ногах. Проведены рентгенологическое исследование органов грудной клетки: очаговых, инфильтративных изменений не выявлено, признаки умеренного застоя по МКК, ФВД: обструктивные нарушения легкой степени тяжести. Была выполнена КАГ: гемодинамически значимого поражения коронарного русла не выявлено. В дальнейшем продолжена терапия кордароном, статинами, АСК 100 мг, АРА-2. На этом фоне состояние оставалось вполне удовлетворительным, АД в пределах нормы. Одышка не нарастала. В январе 2016 г. – обострение язвенной болезни желудка. АСК 100 мг был отменен. На этом фоне болей в животе не отмечалось, диспептических явлений нет. При контрольной ЭГДС от 13 сентября 2017 г. скользящая аксиальная грыжа, постязвенный рубец субкардиального отдела желудка, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

В дальнейшем соблюдал терапию – кордарон 200 мг утром (суббота и воскресенье – перерыв), вальсакор 80 мг утром, торвакард 10 мг вечером, АСК 100 мг вечером. За последние 2–3 мес. произошло ухудшение самочувствия, стал отмечать перебои в работе сердца при физической нагрузке, нарастание одышки.

При поступлении состояние средней тяжести, ногти – «часовые стекла», развитие подкожно-жирового слоя умеренное. Частота пульса – 80 уд./мин. Наполнение удовлетворительное. АД на правой руке – 145/80 мм рт. ст., на левой руке – 150/80 мм рт. ст. Пульсация периферических сосудов сохранена. Состояние вен: не изменены. Органы пищеварения. Аппетит хороший. Язык влажный, не обложен.

Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови от 20 августа 2019 г.: без патологии. Биохимический анализ крови от 20 августа 2019 г.: без патологии. Исследование мочи от 21 августа 2019 г.: без патологии.

Данные диагностических обследований. ЭКГ от 19 августа 2019 г.: ритм синусовый с ЧСС 68 в мин. Отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви ЛНПГ. Неполная блокада ПНПГ. Рекомендовано исключить рубцовые изменения по переднесептальной стенке ЛЖ – сравнить с Эхо-КГ.

Эхокардиография с доплеровским анализом от 19 августа 2019 г.: левое предсердие не увеличено, уплотнение стенок аорты и створок АК. Полости сердца не расширены. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Зон нарушения локальной сократимости нет. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1-му типу.

Легочной гипертензии нет. Гемодинамически незначимые клапанные регургитации.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки от 22 августа 2019 г.: легкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких структурны. Диафрагма обычно расположена. Плевральные синусы свободны. Сердце в размерах не увеличено, аорта фрагментарно обызвествлена.

Больному подобрана адекватная противовоспалительная бронхолитическая и кардиальная терапия. Выписан с улучшением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай подтверждает эффективность и безопасность препарата АСК 100 мг, который больной принимает с 2010 г., у больных ИБС в сочетании с БА и язвенной болезни желудка. Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов, прекративших прием АСК, частота сердечно-сосудистых событий была выше, чем у тех, кто продолжал ее принимать (многомерно скорректированный коэффициент риска 1,37). Приверженность к лечению низкими дозами АСК в отсутствие серьезных хирургических вмешательств или кровотечений, очевидно, может являться важной целью лечения.

ВЫВОДЫ

1. Вторичная профилактика заключается в раннем выявлении заболеваний, предупреждении прогрессирования болезненного процесса и его возможных осложнений.
2. Необходимо назначение АСК больным ССЗ с сопутствующей патологией.
3. Для профилактики ССО всем пациентам со стабильной ИБС и ожирением в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут у больных с выраженным ожирением (индекс массы тела выше 40 кг/м²) необходимой дозой АСК может быть 150 мг/сут.
4. Необходимо изучать вопрос возможного продолжения использования АСК у пациентов со стабильной стенокардией, после перенесенного инфаркта миокарда или ишемического инсульта, при легкой/умеренной степени COVID-19, так как, разжижая кровь, она предотвращает образование тромбов, тем самым снижая риск инсульта и других поражений органов.



Поступила / Received 09.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2021
Принята в печать / Accepted 31.05.2021

Список литературы

1. Berg J., Björck L., Lappas G., O'Flaherty M., Capewell S., Rosengren A. Continuing Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-9>.
2. Stuntz M., Bernstein B. Recent Trends in the Prevalence of Low-Dose Aspirin Use for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States, 2012–2015. *Prev Med Rep.* 2016;5:183–186. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.12.023>.
3. Рафальский В.В., Крикова А.В., Павлюченкова Н.А. Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):68–75. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-68-75>.
4. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Population Based Study of Early Risk of Stroke after Transient Ischaemic Attack or Minor Stroke: Implications for Public Education and Organisation of Services. *BMJ.* 2004;328(7435):326. <https://doi.org/10.1136/bmj.37991.635266.44>.

5. Giles M.F., Rothwell P.M. Risk of Stroke Early after Transient Ischaemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* 2007;6(12):1063–1072. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70274-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70274-0).
6. Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S. Validation and Refinement of Scores to Predict Very Early Stroke Risk after Transient Ischaemic Attack. *Lancet.* 2007;369(9558):283–292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0).
7. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
8. Hackam D.G., Spence J.D. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2019;50(3):773–778. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>.
9. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А., Кисляк О.М. и др. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(6. Прил. 2):1–64. Режим доступа: https://scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988;2(8607):349–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92833-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92833-4).
11. Максимова М.Ю., Москвичева А.С. Тромбо АСС[®] во вторичной профилактике гипертонических малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга. *Фарматека.* 2017;(19):57–61. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35650>.
12. Meyer D.M., Albright K.C., Allison T.A., Grotta J.C. LOAD: A Pilot Study of the Safety of Loading of Aspirin and Clopidogrel in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17(1):26–29. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.09.006>.
13. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Inded, Trial of Clopidogrel Versus aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;350(9139):1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3).
14. Vidyanti A.N., Chan L., Lin C.L., Muo C.H., Hsu C.Y., Chen Y.C. et al. Aspirin Better than Clopidogrel on Major Adverse Cardiovascular Events Reduction after Ischemic Stroke: A Retrospective Nationwide Cohort Study. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221750>.
15. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019;321(3):277–287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>.
16. Uemura N., Sugano K., Hiraishi H., Shimada K., Goto S., Uchiyama S. et al. Risk Factor Profiles, Drug Usage, and Prevalence of Aspirin-Associated Gastrointestinal Injuries among High-Risk Cardiovascular Japanese Patients: the Results from the MAGIC Study. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):814–824. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0839-5>.
17. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric Coating of Aspirin Significantly Decreases Gastrointestinal Mucosal Lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(8):1109–1114. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x>.
18. Becattini C., Agnelli G., Schenone A., Eichinger S., Bucherini E., Silingardi M. et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1959–1967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114238>.
19. Savage M.P., Goldberg S., Bove A.A., Deutsch E., Vetrovec G., Macdonald R.G. et al. Effect of Thromboxane A2 Blockade on Clinical Outcome and Restenosis after Successful Coronary Angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation.* 1995;92(11):3194–3200. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3194>.
20. The RISC Group. Risk of Myocardial Infarction and Death during Treatment with Low Dose Aspirin and Intravenous Heparin in Men with Unstable Coronary Artery Disease. *Lancet.* 1990;336(8719):827–830. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92336-G](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92336-G).
21. Cleland J.G. Is Aspirin Useful in Primary Prevention? *Eur Heart J.* 2013;34(44):3412–3418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd287>.
22. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T. et al. Saphenous Vein Graft Patency 1 Year after Coronary Artery Bypass Surgery and Effects of Antiplatelet Therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation.* 1989;80(5):1190–1197. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.5.1190>.
23. Gavaghan T.P., Gebski V., Baron D.W. Immediate Postoperative Aspirin Improves Vein Graft Patency Early and Late after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Placebo-Controlled, Randomized Study. *Circulation.* 1991;83(5):1526–1533. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.5.1526>.
24. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T., Bravata D.M., Chaturvedi S. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(12):3754–3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>.
25. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S. et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older with Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312(23):2510–2520. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15690>.
26. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K., Mister R., Gallus A., Ockelford P. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;367(21):1979–1987. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210384>.
27. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.
28. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the Primary and Secondary Prevention of Vascular Disease: Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
29. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. et al. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-19. *Nature.* 2020;581(7809):465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
30. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M. et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629–632. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>.
31. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients with Severe Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
32. Giannini D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation Disorders in Coronavirus Infected Patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and Lessons from the Past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
33. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned from Animal Models. *Front Immunol.* 2019;10:2569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02569>.
34. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F. et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184–186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
35. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial Cell Infection and Endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
36. Li S.R., Tang Z.J., Li Z.H., Liu X. Searching Therapeutic Strategy of New Coronavirus Pneumonia from Angiotensin-Converting Enzyme 2: the Target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1021–1026. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>.
37. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323(18):1824–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
38. Arif H., Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin). *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>.
39. Müller C., Obermann W., Karl N., Wendel H.G., Taroncher-Oldenburg G., Pleschka S. et al. The Rocaglate CR-31-B (-) Inhibits SARS-CoV-2 Replication at Non-Cytotoxic, Low Nanomolar Concentrations in vitro and ex vivo. *Antiviral Res.* 2021;186:105012. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105012>.
40. 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. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.

References

1. Berg J., Björck L., Lapps G., O'Flaherty M., Capewell S., Rosengren A. Continuing Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-9>.
2. Stuntz M., Bernstein B. Recent Trends in the Prevalence of Low-Dose Aspirin Use for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States, 2012–2015. *Prev Med Rep.* 2016;5:183–186. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.12.023>.
3. Rafalsky V.V., Krikova A.V., Pavlyuchenkova N.A. Low Dosage Acetylsalicylic Acid: A Variety of Formulations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-68-75>.
4. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Population Based Study of Early Risk of Stroke after Transient Ischaemic Attack or Minor Stroke: Implications for Public Education and Organisation of Services. *BMJ.* 2004;328(7435):326. <https://doi.org/10.1136/bmj.37991.635266.44>.
5. Giles M.F., Rothwell P.M. Risk of Stroke Early after Transient Ischaemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* 2007;6(12):1063–1072. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70274-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70274-0).
6. Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S. Validation and Refinement of Scores to Predict Very Early Stroke Risk after Transient Ischaemic Attack. *Lancet.* 2007;369(9558):283–292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0).

7. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036–1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
8. Hackam D.G., Spence J.D. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019;50(5):773–778. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>.
9. Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.M. et al. Cardiovascular Prophylaxis: National Guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6_Suppl_2):1–64. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92833-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92833-4).
11. Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S. Trombo ASS® in the Secondary Prevention of Hypertensive Small Deep (Lucunar) Cerebral Infarctions. *Farmateka*. 2017;19(5):57–61. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35650>.
12. Meyer D.M., Albright K.C., Allison T.A., Grotta J.C. LOAD: A Pilot Study of the Safety of Loading of Aspirin and Clopidogrel in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(1):26–29. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.09.006>.
13. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Inded, Trial of Clopidogrel Versus aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;358:1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3).
14. Vidyanti A.N., Chan L., Lin C.L., Muo C.H., Hsu C.Y., Chen Y.C. et al. Aspirin Better than Clopidogrel on Major Adverse Cardiovascular Events Reduction after Ischemic Stroke: A Retrospective Nationwide Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221750>.
15. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277–287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>.
16. Uemura N., Sugano K., Hiraishi H., Shimada K., Goto S., Uchiyama S. et al. Risk Factor Profiles, Drug Usage, and Prevalence of Aspirin-Associated Gastrointestinal Injuries among High-Risk Cardiovascular Japanese Patients: the Results from the MAGIC Study. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):814–824. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0839-5>.
17. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric Coating of Aspirin Significantly Decreases Gastrointestinal Mucosal Lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(8):1109–1114. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x>.
18. Becattini C., Agnelli G., Schenone A., Eichinger S., Bucherini E., Silingardi M. et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959–1967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114238>.
19. Savage M.P., Goldberg S., Bove A.A., Deutsch E., Vetrovic G., Macdonald R.G. et al. Effect of Thromboxane A2 Blockade on Clinical Outcome and Restenosis after Successful Coronary Angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation*. 1995;92(11):3194–3200. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3194>.
20. The RISC Group. Risk of Myocardial Infarction and Death during Treatment with Low Dose Aspirin and Intravenous Heparin in Men with Unstable Coronary Artery Disease. *Lancet*. 1990;336(8719):827–830. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92336-G](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92336-G).
21. Cleland J.G. Is Aspirin Useful in Primary Prevention? *Eur Heart J*. 2013;34(44):3412–3418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd287>.
22. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T. et al. Saphenous Vein Graft Patency 1 Year after Coronary Artery Bypass Surgery and Effects of Antiplatelet Therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*. 1989;80(5):1190–1197. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.5.1190>.
23. Gavaghan T.P., Gebski V., Baron D.W. Immediate Postoperative Aspirin Improves Vein Graft Patency Early and Late after Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Placebo-Controlled, Randomized Study. *Circulation*. 1991;83(5):1526–1533. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.5.1526>.
24. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T., Bravata D.M., Chaturvedi S. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>.
25. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S. et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older with Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(23):2510–2520. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15690>.
26. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K., Mister R., Gallus A., Ockelford P. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979–1987. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210384>.
27. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.
28. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the Primary and Secondary Prevention of Vascular Disease: Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
29. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. et al. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-19. *Nature*. 2020;581(7809):465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
30. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M. et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):629–632. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>.
31. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients with Severe Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
32. Giannini D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation Disorders in Coronavirus Infected Patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and Lessons from the Past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
33. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned from Animal Models. *Front Immunol*. 2019;10:2569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02569>.
34. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F. et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
35. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
36. Li S.R., Tang Z.J., Li Z.H., Liu X. Searching Therapeutic Strategy of New Coronavirus Pneumonia from Angiotensin-Converting Enzyme 2: the Target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1021–1026. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>.
37. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
38. Arif H., Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>.
39. Müller C., Obermann W., Karl N., Wendel H.G., Taroncher-Oldenburg G., Pleschka S. et al. The Rocaglate CR-31-B (-) Inhibits SARS-CoV-2 Replication at Non-Cytotoxic, Low Nanomolar Concentrations in vitro and ex vivo. *Antiviral Res*. 2021;186:105012. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105012>.
40. Rodríguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguín-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. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.

Информация об авторах:

Цветкова Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; oatsvetkova@mail.ru

Воронкова Ольга Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; voronkova.oo@gmail.com

Information about the authors:

Olga A. Tsvetkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; oatsvetkova@mail.ru

Olga O. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; voronkova.oo@gmail.com

Дифференциальный диагноз инфаркта миокарда и миоперикардита в период пандемии

Е.В. Константинова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4918-3795, katekons@mail.ru

М.Р. Атабегашвили², ORCID: 0000-0002-2420-6543, maria.atabegashvili@hotmail.com

А.А. Савичева³, ORCID: 0000-0003-0068-8071, alyona.sawi4ewa@yandex.ru

А.П. Нестеров², ORCID: 0000-0001-9981-5952, drcor@mail.ru

М.Ю. Гиляров^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2870-3301, gilarov@gmail.com

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 8

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Сложности дифференциальной диагностики инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМбпST) и острого миоперикардита в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 представляются актуальным и интересным вопросом. Представлено клиническое наблюдение атипичного клинического течения ИМбпST у пациентки 55 лет. Заболевание дебютировало клинически как острая вирусная инфекция и было хронологически связано с контактом пациентки с больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19. На основании жалоб на монотонные боли в левой половине грудной клетки, не связанные с физической нагрузкой, субфебрилитета, повышения уровня тропонина-Т, наличия воспалительных изменений при лабораторном обследовании, данных ЭКГ, отсутствия локальных и глобальных изменений при ЭхоКГ-исследовании врачами первично был заподозрен острый миоперикардит. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием выявили признаки ИМ. Проведенная коронароангиография подтвердила диагноз ИМ, и пациентке было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В статье обсуждаются вопросы ЭКГ- и ЭхоКГ-диагностики, в ряде случаев не имеющих значимой информативности при постановке диагноза ИМбпST, диагностическая роль метода МРТ и другие вопросы дифференциального диагноза ИМ и миокардита и дополнительные трудности, которые возникли в связи с высокой эпидемиологической настороженностью врачей в период пандемии. Ввиду высокой вероятности развития миоперикардита в данном наблюдении была начата терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и отсрочено назначение необходимой двойной антиагрегантной терапии и другой необходимой терапии, пациентка была направлена в рентген-операционную, где выполнено ЧКВ. Представленный клинический случай показал, что, несмотря на период пандемии, при значимом повышении сердечного тропонина в повторных анализах крови перед постановкой диагноза миоперикардита должен быть проведен полный диагностический поиск для исключения ИМ как причины развития клинической симптоматики.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, миоперикардит, дифференциальный диагноз, пандемия, тропонин

Для цитирования: Константинова Е.В., Атабегашвили М.Р., Савичева А.А., Нестеров А.П., Гиляров М.Ю. Дифференциальный диагноз инфаркта миокарда и миоперикардита в период пандемии. *Медицинский совет*. 2021;(12):18–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-18-24>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis of myocardial infarction and myopericarditis during a pandemic

Ekaterina V. Konstantinova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4918-3795, katekons@mail.ru

Maria R. Atabegashvili², ORCID: 0000-0002-2420-6543, maria.atabegashvili@hotmail.com

Alena A. Savicheva³, ORCID: 0000-0003-0068-8071, alyona.sawi4ewa@yandex.ru

Alexey P. Nesterov², ORCID: 0000-0001-9981-5952, drcor@mail.ru

Mihail Yu. Gilyarov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2870-3301, gilarov@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Difficulties in the differential diagnosis of non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and acute myopericarditis during the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic appear to be a relevant and interesting issue. We present a clinical case of a 55-year-old female patient with an atypical presentation of NSTEMI. Initially, the disease resembles an acute viral infection. It was known that the patient came in contact with COVID-19 infection. Taking into account that

the patient had dull left chest pain unrelated to physical activities, low-grade fever, elevated levels of troponin T and acute phase reactants, absence of wall motion abnormalities, the patient was assessed as having acute viral myopericarditis. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) showed signs of myocardial infarction. Coronary angiography confirmed myocardial infarction and the patient underwent percutaneous coronary intervention (PCI). In the article we discuss the value of electrocardiography (ECG), echocardiography and MRI in the NSTEMI diagnosis, and also additional difficulties in the COVID-19 pandemic era. Due to high probability of myopericarditis the patient received non-steroidal anti-inflammatory drugs instead of optimal medical therapy and early PCI.

Our clinical case demonstrates that despite of COVID-19 pandemic significant elevation of troponin level requires adherence to the acute myocardial infarction algorithm.

Keywords: myocardial infarction, myopericarditis, differential diagnosis, pandemic, troponin

For citation: Konstantinova E.V., Atabegashvili M.R., Savicheva A.A., Nesterov A.P., Gilyarov M.Yu. Differential diagnosis of myocardial infarction and myopericarditis during a pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-18-24>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в практическое здравоохранение широко внедряются высокотехнологичные методы диагностики и лечения, эффективно работают сосудистые центры [1]. Несмотря на доступность современных методов диагностики в реальной клинической практике, по-прежнему не всегда простым является дифференциальный диагноз инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST, особенно в случаях атипичного течения заболевания [2, 3]. Дополнительные сложности возникли в условиях пандемии, которая сформировала высокую эпидемиологическую настороженность у врачей по отношению к любому пациенту с повышением температуры тела, что может влиять на логику диагностических решений. Приводим клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 55 лет, 14 января 2021 г. обратилась самотеком в Региональный сосудистый центр (РСЦ) ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на боли в левой половине грудной клетки, длительные, неинтенсивные, не связанные с физической нагрузкой. Пациентка также предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 37,2–37,9 °C в обеденные часы, общую слабость.

Считала себя больной с 31 декабря 2020 г., когда отметила повышение температуры тела до 37,5 °C, не сопровождавшееся респираторными, диспепсическими и иными жалобами. За несколько дней до ухудшения состояния у пациентки был контакт с больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Из анамнеза также известно, что пациентка длительное время страдала артериальной гипертензией, нерегулярно принимала эналаприл, капотен. 12 января 2021 г. наблюдался подъем артериального давления до 225/150 мм рт. ст. на фоне температуры 38 °C, что сопровождалось интенсивными болями за грудиной, однако пациентка не обратилась за медицинской помощью. Самостоятельно начала амбулаторное обследование, в результате которого был получен положительный тест

на сердечный тропонин в крови (качественный), после чего обратилась в приемный покой РСЦ и была госпитализирована в кардиологическое отделение.

При осмотре: состояние средней тяжести. При аускультации над легкими определялось везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 16 уд/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 78 уд/мин. Артериальное давление на правой и левой руках 145/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

При проведении лабораторных исследований: уровень сердечного тропонина Т 0,5800 мг/моль (N 0,00000–0,0230 мг/моль), концентрация фибриногена 8,2 г/л (N 2,2–4,9 г/л), С-реактивный белок 69,50 мг/л (N 0–10 мг/л), СОЭ 53 мм/ч (N 2–20 мм/ч), лактатдегидрогеназа 611,0 Ед/л (N 230–460 Ед/мг), аспартатаминотрансфераза 47 Ед/л (N 5–34 Ед/л), аланинаминотрансфераза 80 Ед/л (N 7–35 Ед/л), общий холестерин 9,41 ммоль/л (N 0,00–6,20 ммоль/л), ЛПНП 7,47 ммоль/л (N 1,81–6,09 ммоль/л).

ПЦР-тест мазка слизистой носо- и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 – отрицательный, антитела nCoV IgM 0,24 (0,0–2,0), nCoV IgG 0,31 (0,0–10,0).

В динамике через 24 ч уровень сердечного тропонина Т составил 0,4800 мг/моль (0,00–0,0230).

На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 77 уд/мин, ЭОС отклонена влево, депрессия сегмента PQ во II отведении (рис. 1).

На ЭКГ, снятой в динамике с дополнительными грудными отведениями: ритм синусовый, ЧСС 70 уд/мин, ЭОС отклонена влево (рис. 2).

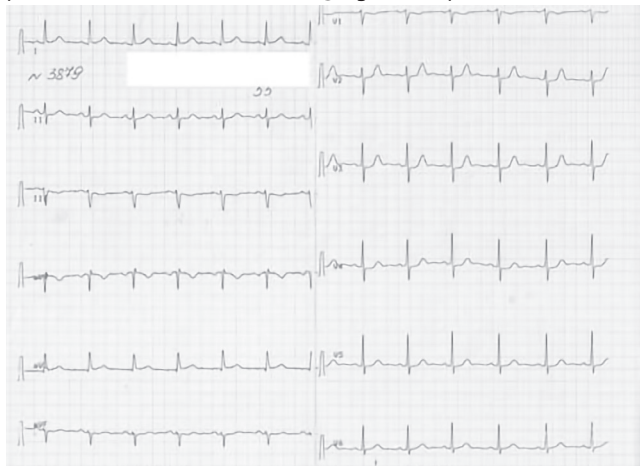
По данным рентгенографии органов грудной клетки: в легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Корни легких не расширены, структурны. Диафрагма обычно расположена. Синусы свободны. Тень сердца не расширена.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 60%, нарушений локальной и глобальной сократимости ЛЖ нет, без клапанной патологии, легочная гипертензия не выявлена (рис. 3).

Суждение о диагнозе: острый миокардит. Артериальная гипертензия 2-й стадии, 3-й степени, риск

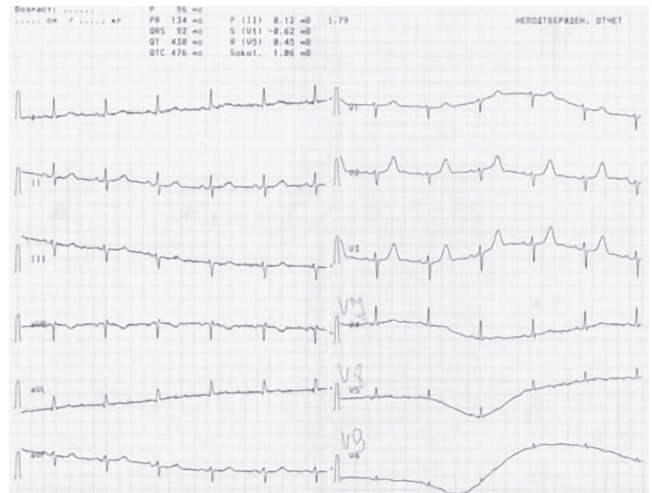
● **Рисунок 1.** Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС 77 уд/мин. ЭОС отклонена влево. Депрессия сегмента PQ во II отведении

● **Figure 1.** Electrocardiogram: sinus rhythm, heart rate of 77 beats per minute. Left axis deviation. PQ segment depression in lead II



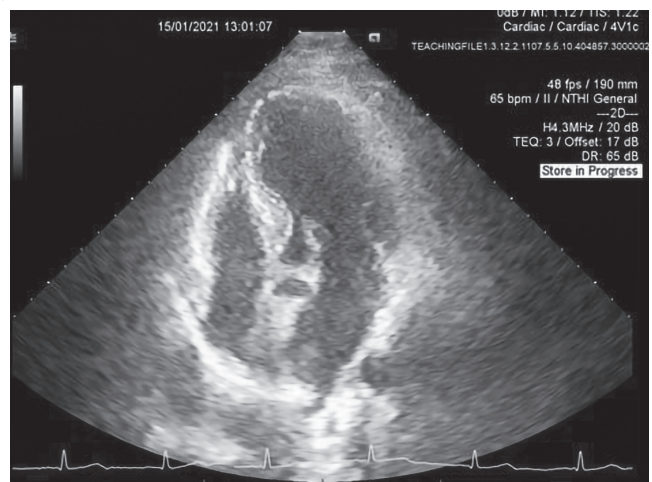
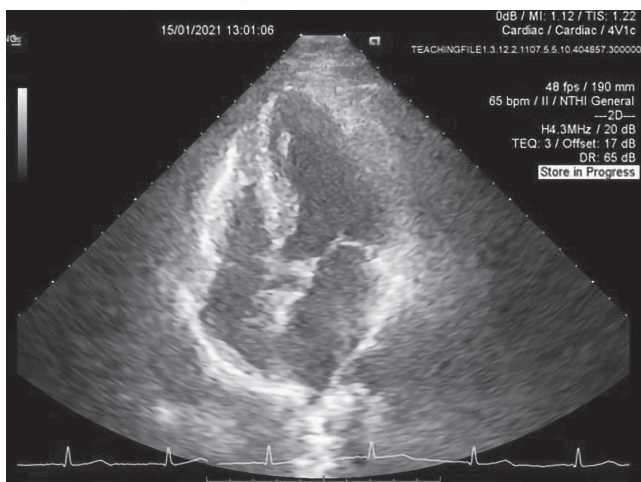
● **Рисунок 2.** ЭКГ с дополнительными грудными отведениями: ритм синусовый, ЧСС 70 уд/мин

● **Figure 2.** ECG with additional chest leads: sinus rhythm, heart rate of 70 beats per minute



● **Рисунок 3.** Эхокардиография (верхушечный доступ, четырехкамерная позиция)

● **Figure 3.** Echocardiography (apical approach, four-chamber view)



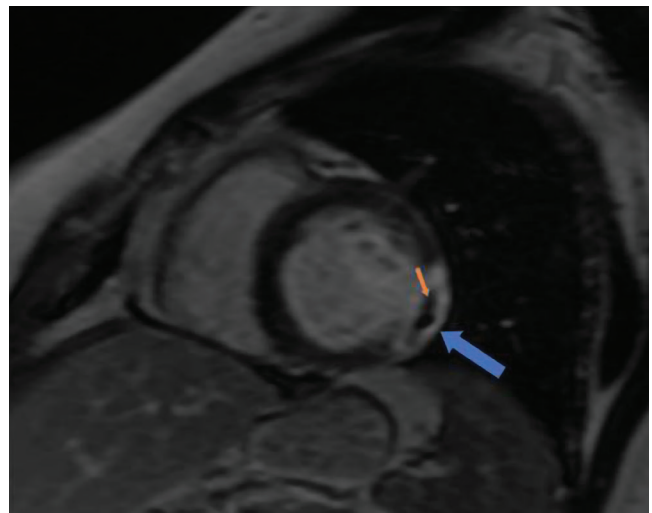
высокий. Была инициирована терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (ибупрофен 1200 мг/сут), также проводилась терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, назначены тиазидоподобный диуретик и статин.

С целью уточнения диагноза, объема и характера повреждения миокарда была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с внутривенным введением контрастного препарата. В отсроченную фазу – через 10 мин после внутривенного введения контрастного препарата – определялось его трансмуральное накопление в базальных и средних латеральных сегментах с наличием гипоинтенсивного участка в центре (рис. 4). Таким образом, по результатам МРТ у пациентки С. были выявлены признаки ИМ.

После в/в введения контрастного препарата в отсроченную фазу определяется его трансмуральное накопление в базальных и средних латеральных сегментах с наличием гипоинтенсивного участка в центре

● **Рисунок 4.** МРТ сердца с внутривенным введением контрастного вещества

● **Figure 4.** Cardiac MRI with the use of intravenous contrast medium



После получения результатов МРТ больная была направлена в рентгенооперационную, где при коронароангиографии выявлено многососудистое поражение коронарного русла, окклюзия огибающей артерии (ОА) (рис. 5). Выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): стентирование ОА стентом с лекарственным покрытием Resolute Integrity (2,5 × 18 мм).

Суждение о диагнозе по результатам дообследования: ИМ без подъема сегмента ST от 12.01.2021. Артериальная гипертензия 3-й стадии, риск очень высокий. Проводилась двойная антиагрегантная терапия, назначен аторвастатин, фозиноприл, метопролол. Учитывая многососудистое поражение коронарного русла, рекомендовано выполнение визуализирующего нагрузочного теста через 1 мес. с решением вопроса о целесообразности дальнейшей реваскуляризации. Терапия НПВС была отменена. Пациентка выписана с рекомендациями приема следующих лекарственных препаратов: тикагрелор 90 мг 2 р/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут, фозиноприл 10 мг/сут, метопролола сукцинат 50 мг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

В реальной клинической практике нередки случаи трудностей при проведении дифференциальной диагностики ИМ и миоперикардита [2].

Анализируя представленный случай, можно отметить, что на основании следующих характерных признаков: жалоб пациентки на монотонные боли в левой половине грудной клетки, длительные, неинтенсивные, не связанные с физической нагрузкой, субфебрилитет, повышение уровня тропонина-Т, наличие воспалительных изменений при лабораторном обследовании, данных ЭКГ, отсутствия локальных и глобальных изменений при ЭхоКГ-исследовании врачами первично был заподозрен острый миоперикардит. Такая диагностическая концепция согласуется с критериями, разработанными рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов, согласно которым острый миокардит считается высоко вероятным при наличии следующих признаков (при условии отсутствия других причин, объясняющих данную симптоматику и известной ишемической болезни сердца):

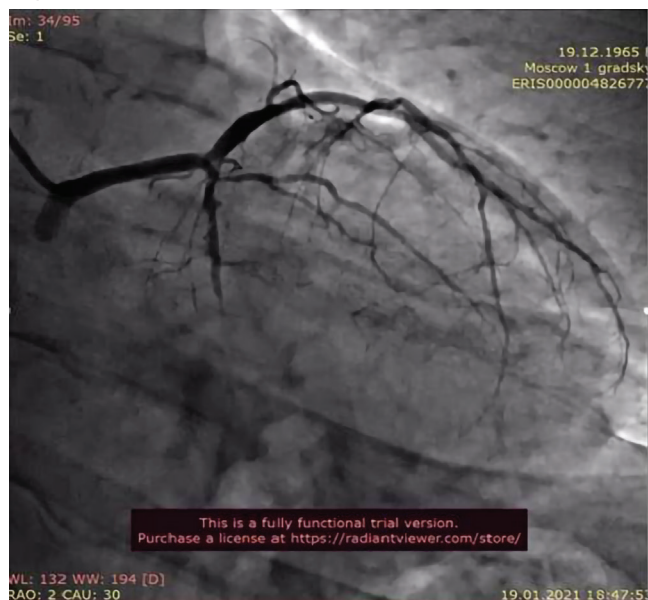
- клиническая картина (один и более данных признаков): острая боль в груди перикардialного или псевдо-ишемического характера; впервые возникшая или прогрессирующая одышка, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, с или без признаков сердечной недостаточности; сердцебиение и ощущение перебоев в работе сердца; синкопальные состояния; кардиогенный шок;

- воспалительные изменения: лихорадка за последние 30 дней, респираторные и гастроинтестинальные инфекции и др.;

- другие диагностические критерии (один и более признаков из каждой категории): любые вновь появившиеся изменения при ЭКГ/холтеровском мониторингировании/

● **Рисунок 5.** Коронароангиография: окклюзия в среднем сегменте огибающей артерии, стеноз до 60% в проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии

● **Figure 5.** Coronary angiography: occlusion of the middle circumflex artery segment, stenosis up to 60% of the proximal segment of the anterior interventricular artery



стресс-тесте; повышенный уровень кардиоспецифических маркеров; функциональные и структурные изменения при визуализирующих методиках (ЭхоКГ, МРТ) [4].

Также необходимо отметить, что у пациентки был предшествующий заболеванию установленный контакт с больным COVID-19, который мог спровоцировать развитие данного заболевания и у нее и повлечь за собой развитие миокардита. При первичном контакте с больным врач обязательно учитывает данные анамнеза, обстоятельства возникновения болезни. Условия пандемии создают дополнительную настороженность докторов в каждом случае указания пациента на повышение температуры тела, особенно при установленном предшествующем контакте с больным новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Пандемия не может не вносить изменения в сознание врачей, так как новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. №66)¹.

Кроме того, сложности более ранней диагностики ИМ в представленном случае были связаны с нетипичной клинической картиной, более характерной для женщин, и отсутствием очаговых изменений на ЭКГ и ЭхоКГ [3].

Несмотря на то что ЭхоКГ является оператор-зависимым методом диагностики, что может снижать объективность полученной с ее помощью информации, ишемические изменения локальной сократимости ЛЖ более чувствительны при ЭхоКГ-диагностике в сравнении с данными ЭКГ. Европейские эксперты отмечают, что в 30%

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 №66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих». 2020. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202002030005>.

случаев при развитии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) может не быть изменений на ЭКГ [5]. По наблюдениям отечественных кардиологов, в частности по данным М.Ю. Руды, ЭКГ при развитии ИМ оказывается недостаточно информативной в 40–50% случаев [6]. В случаях, когда инфаркт-связанной артерией является ОА, при ЭКГ-диагностике ИМ могут возникать дополнительные трудности [7].

В представленном случае у пациентки с момента госпитализации имелся повышенный уровень сердечного тропонина выше 99 процентиля верхнего предела референсных значений, что в сочетании с другими признаками ишемии является ключевым диагностическим маркером ИМ [8]. Тем не менее важным представляется не только факт повышения уровня кардиоспецифических маркеров, но и динамика их изменений во время последовательных измерений. В представленном случае уровень повышения сердечного тропонина был монотонно высоким. Кроме того, повышение концентрации сердечных тропонинов характерно не только для ИМ, но и для других заболеваний, одним из которых является миокардит.

На сегодняшний день затруднительно выделить четкие клинические критерии для диагностики острого миокардита как в отечественных, так и зарубежных рекомендациях [4, 9, 10]. В случае пациентки С. болевой синдром в грудной клетке, нетипичный для ишемической болезни сердца, которому предшествовала температурная реакция, повышение уровня сердечного тропонина, повышение уровня маркеров воспаления, субфебрилитет, депрессия PQ на ЭКГ, послужили основанием для диагностики миоперикардита. Кроме того, заболеванию предшествовал контакт с больным COVID-19, при котором возможно повреждение миокарда, проявляющееся миокардитом [11, 12]. По данным T. Morgera et al., чувствительность ЭКГ-метода диагностики миокардита не превышает 47% [13]. «Золотым стандартом» при постановке окончательного диагноза миокардита долгое время была гистологическая верификация диагноза при эндомикардиальной биопсии. Однако при ее выполнении имеются существенные риски интрапроцедуральных осложнений, а для проведения необходимо наличие высококвалифицированного опытного персонала, специально оборудованной операционной и дорогих расходных материалов. Кроме того, необходимо отметить низкую чувствительность метода эндомикардиальной биопсии в ряде случаев диагностики миокардита, связанную с очаговостью имеющихся патологических изменений.

MPT сердца с контрастированием уже более десятилетия играет ведущую роль в диагностике острого миокардита и других заболеваний миокарда, позволяя неинвазивно в ходе одного исследования оценить анатомические и функциональные особенности сердца, а также дать полную информацию о тканевых характеристиках миокарда правого и левого желудочков [14, 15]. MPT-метод отличается высоким уровнем безопасности, точность анатомической визуализации и расчета количественных характеристик. Столь высокая информативность данного метода мотивировала нас к проведению MPT сердца

в данном клиническом случае, однако можно признать, что вопреки ожиданиям врачей по данным MPT у пациентки С. было верифицировано наличие ИМ.

Анализируя представленный случай, необходимо отметить, что после верификации диагноза «инфаркт миокарда» по данным MPT актуальным вопросом представляется оценка своевременности попадания пациентки С. на коронароангиографию (КАГ). Целесообразность КАГ и срочность ее выполнения у пациента с ОКСбпST определяется клинической картиной заболевания и результатом стратификации риска неблагоприятного исхода [16]. Основная задача КАГ – определение показаний для инвазивного лечения и выбор метода реваскуляризации миокарда. Согласно результатам исследований VERDICT и TIMACS, ранняя инвазивная стратегия не превосходит отложенную инвазивную стратегию для общей популяции пациентов с ОКСбпST [17, 18].

Неотложная реваскуляризация, согласно действующим рекомендациям, требуется у крайне нестабильных пациентов с ОКСбпST в зависимости от гемодинамического статуса, наличия прогностически опасных аритмий, наличия клинических проявлений острой сердечной недостаточности или с сохраняющимся болевым синдромом или дискомфортом в грудной клетке [5, 16]. Во всех других клинических ситуациях селективный инвазивный подход может применяться в соответствии с неинвазивным тестированием или оценкой клинического риска.

В представленном случае пациентки С. повышенный уровень тропонина и подтвержденный методом MPT диагноз ИМ диктовали необходимость незамедлительного выполнения КАГ. При проведении КАГ у больной С. диагноз ИМ был подтвержден, определены показания для выполнения интервенционного лечения и выполнено стентирование инфаркт-связанной ОА.

У пациентки С. имелись все диагностические критерии, по которым можно судить о высокой клинической вероятности миоперикардита. Однако случай демонстрирует, что даже в период пандемии при наличии повышенного уровня сердечного тропонина необходимо более активно проводить диагностический поиск по исключению острых форм ишемической болезни сердца как причины развития клинической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Период пандемии оказывает влияние на сознание врача, который постоянно насторожен, чтобы оказать должную помощь и не допустить дальнейшего распространения вирусной инфекции, особенно если перед ним лихорадящий пациент с указанием на контакт с больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Несмотря на двухвековую историю изучения миокардита – воспалительного заболевания миокарда, эта нозологическая форма по-прежнему не имеет четких клинико-диагностических характеристик, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики. Представленный случай демонстрирует сложность диагностики ИМ без подъема сегмента ST у женщины с атипичной клиниче-

ской картиной, отсутствием ЭКГ- и ЭхоКГ-данных за развитие ИМ. По-видимому, в ежедневной работе регионального сосудистого центра, несмотря на период пандемии, при значимом повышении сердечного тропонина в повторных анализах крови перед постановкой диагноза миоперикардита должен быть проведен полный диагностический поиск для исключения ИМ как причины развития клинической симптоматики.

Демонстрация случая и его анализ могут способствовать дальнейшему совершенствованию оказания медицинской помощи в реальной клинической практике врачей и своевременности проведения диагностических и лечебных мероприятий.



Поступила / Received: 04.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised: 29.06.2021
Принята в печать / Accepted: 30.06.2021

Список литературы

- Скворцова В. Система координат для дальнейшего движения. *Медицина: целевые проекты*. 2018;(31):6–7. Режим доступа: http://www.sovstrat.ru/files/MCP31_2018.pdf.
- Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., Паршин Е.А. Атипичное течение острого инфаркта миокарда: клинико-анамнестическая характеристика пациентов, тактика ведения и исходы (по данным «Регистра острого инфаркта миокарда»). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):10–15. <https://www.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-10-15>.
- Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л., Зайцева В.В. ИБС у молодых женщин: проблемы диагностики и профилактики. *Российский кардиологический журнал*. 2011;(6):90–97. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1179>.
- Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648. <https://www.doi.org/10.1093/eurheartj/eha210>.
- Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://www.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
- Руда М.Ю. Инфаркт миокарда. В: Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. (ред.). *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца*. М.: Медиа Медика; 2015. С. 626–724. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01003393519>.
- Серафимович И.А., Корнелюк Д.Г. Электрокардиографическая диагностика локализации критической окклюзии в коронарной артерии. Часть 1. Теоретические основы и диагностические критерии. *Журнал ГрГМУ*. 2015;2(22):115–120. Режим доступа: <https://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1120>.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;40(3):237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
- Caforio A.L.P., Marcolongo R., Basso C., Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2015;101(16):1332–1344. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306363>.
- Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г. и др. *Миокардиты: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf.
- Zaghini E.A., Emmanuel N., Zibara V., Terro W.D., Hanna S. COVID-19 myocarditis clinical presentation, diagnosis and management: a narrative review. *Int J Clin Res*. 2021;1(1):135–150. <https://doi.org/10.38179/ijcr.v1i1.27>.
- Mangion K., Morrow A., Bagot C., Bayes H., Blyth K.G., Church C. et al. The Chief Scientist Office cardiovascular and pulmonary imaging in SARS Coronavirus disease-19 (CISCO-19) study. *Cardiovascular Research*. 2020;116(14):2185–2196. <https://www.doi.org/10.1093/cvr/cvaa209>.
- Morgera T., Di Lenerda A., Dreas L., Pinamonti B., Humar F., Russani R. et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J*. 1992;124(2):455–467. [https://www.doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90613-z](https://www.doi.org/10.1016/0002-8703(92)90613-z).
- Friedrich M., Sechtem U., Schulz-Menger J., Holmvang G., Alakija P., Cooper L. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *JACC*. 2009;53(17):1475–1487. <https://www.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>.
- Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G., Kramer C.M., Carbone I., Sechtem U. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation Expert Recommendations. *JACC*. 2018;72(24):3158–3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>.
- Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явлов И.С. и др. *Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации*. М.; 2020. 152 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf.
- Kofoed K.F., Kelbaek H., Hansen P.R., Torp-Pedersen C., Hofsten D., Klovgaard L. et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018;138(24):2741–2750. <https://www.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152>.
- Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E., Steg P.G., Bassand J.P., Faxon D.P. et al. Investigators TIMACS. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–2175. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>.

References

- Skvortsova V. Coordinate system for further progress. *Meditsina: tselevye projekty*. 2018;(31):6–7. (In Russ.) Available at: http://www.sovstrat.ru/files/MCP31_2018.pdf.
- Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Borel K.N., Parshin E.A. Atypical clinical course of the acute myocardial infarction: clinical and anamnestic characteristics of patients, management and outcomes (data from registry of acute myocardial infarction). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):10–15. (In Russ.) <https://www.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-10-15>.
- Lebedeva A.Yu., Klykov L.L., Zaitseva V.V. Coronary heart disease in young women: problems of diagnostics and prevention. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2011;(6):90–97. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1179>.
- Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648. <https://www.doi.org/10.1093/eurheartj/eha210>.
- Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://www.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
- Ruda M.Yu. Myocardial infarction. In: Chazov E.I., Kucharchuk V.V., Boytsov S.A. (eds.). *Guideline on atherosclerosis and coronary artery disease*. Moscow; 2007; pp. 626–724. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01003393519>.
- Serafinovich I.A., Kornelyuk D.G. Electrocardiographic diagnostics of critical coronary artery occlusion site. Part 1. Theoretical based and diagnostic criteria. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2015;2(22):115–120. (In Russ.) Available at: <https://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1120>.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;40(3):237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.

8. Caforio A.L.P., Marcolongo R., Basso C., Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2015;101(16):1332–1344. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306363>.
9. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G. et al. *Myocarditis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf.
10. Zaghrini E.A., Emmanuel N., Zibara V., Terro W.D., Hanna S. COVID-19 myocarditis clinical presentation, diagnosis and management: a narrative review. *Int J Clin Res*. 2021;1(1):135–150. <https://doi.org/10.38179/ijcr.v1i1.27>.
11. Mangion K., Morrow A., Bagot C., Bayes H., Blyth K.G., Church C. et al. The Chief Scientist Office cardiovascular and pulmonary imaging in SARS Coronavirus disease-19 (CISCO-19) study. *Cardiovascular Research*. 2020;116(14):2185–2196. <https://www.doi.org/10.1093/cvr/cvaa209>.
12. Morgera T., Di Lenerda A., Dreas L., Pinamonti B., Humar F., Russani R. et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J*. 1992;124(2):455–467. [https://www.doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90613-z](https://www.doi.org/10.1016/0002-8703(92)90613-z).
13. Friedrich M., Sechtem U., Schulz-Menger J., Holmvang G., Alakija P., Cooper L. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *JACC*. 2009;53(17):1475–1487. <https://www.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>.
14. Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G., Kramer C.M., Carbone I., Sechtem U. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation Expert Recommendations. *JACC*. 2018;72(24):3158–3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>.
15. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateyshchikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. *Non-ST elevation acute coronary syndrome: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 152 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf.
16. Kofoed K.F., Kelbaek H., Hansen P.R., Torp-Pedersen C., Hofsten D., Klovgaard L. et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018;138(24):2741–2750. <https://www.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152>.
17. Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E., Steg P.G., Bassand J.P., Faxon D.P. et al. Investigators TIMACS. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–2175. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>.

Информация об авторах:

Константинова Екатерина Владимировна, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, 8; katekons@mail.ru

Атабегашвили Мария Рубеновна, врач кардиологического отделения, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, 8; maria.atabegashvili@hotmail.com

Савичева Алена Алексеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; alyona.sawi4ewa@yandex.ru

Нестеров Алексей Петрович, заведующий Региональным сосудистым центром, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, 8; drcor@mail.ru

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., заведующий кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель главного врача по терапевтической помощи, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, 8; gilarov@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of A.I. Nesterov Faculty Therapy Department, Professor of Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia; katekons@mail.ru

Maria R. Atabegashvili, Physician, Cardiology Department, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy Ave, Moscow, 119049, Russia; maria.atabegashvili@hotmail.com

Alena A. Savicheva, Head of Regional Vascular Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alyona.sawi4ewa@yandex.ru

Alexey P. Nesterov, Head of Regional Vascular Center, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy Ave, Moscow, 119049, Russia; drcor@mail.ru

Mihail Yu. Gilyarov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Deputy Chief Medical Officer for Therapeutic Assistance, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy Ave, Moscow, 119049, Russia; gilarov@gmail.com

Выбор стратегии антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике: преимущества триметазида

Е.В. Борисова¹, ORCID: 0000-0002-6566-070X, ekaterina-vikt@mail.ru

О.Д. Остроумова^{2,3}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

А.П. Переверзев², ORCID: 0000-0001-7168-3636, acchirurg@mail.ru

Е.Е. Павлеева⁴, ORCID: 0000-0002-2923-6450, pavleeva.elena@mail.ru

¹ Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти среди взрослого населения во всем мире, в т. ч. и в Российской Федерации. При этом лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС): 16% от общего числа смертей в мире в год. В новых клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ 2020 г. по ведению пациентов со стабильной ИБС обозначены две основные цели консервативной терапии: устранение симптомов заболевания и профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В связи с этим при выборе антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией необходимо рассматривать возможность применения комбинаций препаратов как первой, так и второй линии с целью реального повышения эффективности лечения и достижения поставленных целей. Целесообразно и оправдано более широкое применение препаратов второй линии, в частности триметазида на любом этапе терапии для усиления антиангинальной эффективности β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов пролонгированного действия, особенно у пациентов с особенностями гемодинамики (артериальной гипотонией, нарушением ритма и проводимости), что продемонстрировано в приведенном клиническом примере. Дополнение триметазида к арсеналу традиционных антиангинальных препаратов эффективно применяется в практической деятельности и имеет отражение в новых клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ 2020 г. Накопленный опыт использования триметазида позволяет патогенетически обоснованно подходить к терапии стабильной ИБС, восстанавливая баланс между потребностью в кислороде и его доставкой к сердечной мышце, а профиль безопасности расширяет возможности применения у пациентов с коморбидной патологией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, антиангинальная терапия, антиангинальные препараты, триметазидин

Для цитирования: Борисова Е.В., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е. Выбор стратегии антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике: преимущества триметазида. *Медицинский совет*. 2021;(12):25–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-25-32>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choosing an antianginal therapy strategy in patients with stable coronary artery disease in real clinical practice: the advantages of trimetazidine

Ekaterina V. Borisova¹, ORCID: 0000-0002-6566-070X, ekaterina-vikt@mail.ru

Olga D. Ostroumova^{2,3}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

Anton P. Pereverzev², ORCID: 0000-0001-7168-3636, acchirurg@mail.ru

Elena E. Pavleeva⁴, ORCID: 0000-0002-2923-6450, pavleeva.elena@mail.ru

¹ Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativny Ave., Moscow, 111399, Russia

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death among adults worldwide, including in the Russian Federation. At the same time, the leading position in the structure of causes of death from CVD is occupied by coronary heart disease (CHD) (16% of the total number of deaths in the world per year). The new clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation for the management of patients with stable coronary heart disease in 2020 identify two main goals of conservative therapy – the elimination of symptoms of the disease and the prevention of cardiovascular complications (CVD). In this connection, when choosing antianginal therapy in patients with stable angina, it is necessary to consider the possibility of using combinations of both first-line and second-line drugs in order to really improve the effectiveness of treatment and achieve the goals set. It is advisable and justified to use more widely 2-line drugs, in particular trimetazidine, at any stage of therapy to enhance the antianginal effectiveness of β -blockers, calcium antagonists and prolonged-acting nitrates, especially in patients with hemodynamic features (arterial hypotension, rhythm and conduction disorders), which is demonstrated in the given clinical example. The effective addition of trimetazidine to the arsenal of traditional antianginal drugs is legislated in practice and is reflected in the new clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020. The accumulated experience of using trimetazidine allows a pathogenetically sound approach to the treatment of stable CHD, restoring the balance between the need and delivery of oxygen to the heart muscle, and the safety profile expands the possibilities of use in patients with comorbid pathology.

Keywords: coronary artery disease, stable angina, antianginal therapy, antianginal drugs, trimetazidine

For citation: Borisova E.V., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleeva E.E. Choosing an antianginal therapy strategy in patients with stable coronary artery disease in real clinical practice: the advantages of trimetazidine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-25-32>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти среди взрослого населения во всем мире, в т. ч. и в Российской Федерации. При этом лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС): 16% от общего числа смертей в мире в год¹. В настоящее время ежегодная смертность от ИБС среди населения Российской Федерации составляет 27% [1]. Несмотря на успехи в лечебно-профилактических мероприятиях, больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания [2]. В связи с этим в рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) целью ведения данной категории пациентов определено не только уменьшение симптомов заболевания, но и улучшение прогноза, направленного на снижение рисков повторных сердечно-сосудистых событий и смертности с помощью соответствующих лекарственных средств и медицинских вмешательств, а также с помощью контроля факторов риска, включая образ жизни [3]. Стабильная ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет, и лишь постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводит к снижению функциональной активности больных, а также к острым сердечно-сосудистым осложнениям, в т. ч. фатальным [2, 4–6].

Снижение функциональной активности пациентов со стабильной ИБС отражает снижение качества их жизни. Клинические проявления в виде ангинозных приступов,

более в грудной клетке являются маркерами низкой толерантности к физической нагрузке и приводят к снижению работоспособности, подвижности, самообслуживания, повседневной активности, влияют на уровень благополучия и удовлетворенности различными сторонами жизни у данной категории пациентов, что может приводить к эмоциональным расстройствам, вплоть до тревожных и депрессивных состояний [7]. В новых клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по ведению пациентов со стабильной ИБС (2020) обозначены две основные цели консервативной терапии: 1) устранение симптомов заболевания, что приводит к повышению качества жизни, 2) профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что приводит к увеличению продолжительности жизни и снижению инвалидизации пациентов [2]. Использование данной концепции в практической деятельности обеспечивает благоприятное течение заболевания, снижает количество осложнений, потребность в хирургических вмешательствах и повторных госпитализациях.

В основе консервативного лечения стабильной ИБС лежит не только комплексная медикаментозная терапия, но и устранение модифицируемых факторов риска ССО, таких как избыточная масса тела, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипотеидемия, а также информирование пациентов о наличии у них ИБС, о характере ее течения, факторах риска и выбранной стратегии терапии [2, 8].

На старте антиангинальной терапии пациентам со стабильной ИБС патогенетически обосновано назначение как минимум одного препарата для устранения стенокардии / ишемии миокарда с целью восстановления баланса между потребностью и доставкой кислорода к сердечной мышце и улучшения качества жизни [2, 3]. В качестве антиангинального препарата первой линии пациентам со стабильной стенокардией I–II функционального класса (ФК) и частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 60 уд./мин рекомендуется

¹ Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.

назначение β -адреноблокатора или недигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов для снижения ЧСС до значений 55–60 уд./мин. В случае стабильной стенокардии более высокого (III–IV) ФК оптимально назначение комбинации β -адреноблокатора с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов для достижения меньшего ФК и уменьшения симптомов проявления заболевания. Оценку эффективности назначенной терапии целесообразно проводить в ближайшее время (через 3–5 дней) и через 2–4 нед. после старта лечения. При недостаточной эффективности препаратов 1-й линии рекомендуется добавить к лечению один из препаратов 2-й линии: органические нитраты или ивабрадин (у пациентов с синусовым ритмом, фракцией выброса (ФВ) $\leq 35\%$ и ЧСС покоя > 70 уд./мин при сохранении стенокардии, несмотря на прием антиангинальных препаратов 1-й линии или при ЧСС > 80 уд./мин, и синусовом ритме при наличии противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов или недигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов), или триметазидин, ранолазин или никорандил – в зависимости от уровня артериального давления (АД), ЧСС и переносимости с целью профилактики приступов стенокардии и достижения I ФК [2, 3].

Не стоит забывать о наличии сопутствующих заболеваний и состояний, таких как сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, пожилой возраст пациента, нормальное и (или) пониженное АД, которые требуют индивидуального подхода к стратегии антиангинальной терапии. Кроме того, лечение стабильной ИБС должно быть направлено на профилактику ССО, риск которых у пациентов с ИБС очень высокий, и включает в себя антиагрегантную и гиполипидемическую терапию.

Однако в клинической практике очень часто возникают ситуации, которые диктуют необходимость коррекции стандартной схемы антиангинальной терапии. В связи с этим приводим следующий клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Х., 59 лет. **Жалобы на момент обращения** на средней интенсивности давящие боли за грудиной без иррадиации при ходьбе в быстром темпе, подъеме по лестнице на 3-й этаж, эмоциональном перенапряжении, купирующиеся в покое в течение 5 мин.

Анамнез заболевания. Ранее повышение АД отрицает, привычное АД 120/80 мм рт. ст. Около года отмечает типичные ангинозные боли при интенсивной физической активности, купирующиеся в покое в течение нескольких минут. Наблюдался у кардиолога по месту жительства. Рекомендованные лекарственные препараты (название не уточняет, не помнит) принимал нерегулярно, однако эпизодически, со слов пациента, курсами использовал β -адреноблокатор бисопролол в дозе 5 мг. В течение последних двух месяцев лекарственные препараты не принимает. Ухудшение самочувствия отметил примерно около месяца назад, когда появились вышеописанные давящие боли за грудиной. При самостоятельном измерении АД составляло около 120/80 мм рт. ст., пульс – 65–70 уд./мин.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в детском возрасте – корь, в зрелом возрасте – хронический гастрит. Операции отрицает. Женат, имеет взрослую дочь. Аллергологический анамнез не отягощен. В настоящее время не курит около двух лет, ранее стаж курения около 10 лет по 10 сигарет в сутки (индекс курящего человека – 5 пачка/лет); алкоголем, со слов пациента, не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает, работает водителем. Наследственность: мать страдала ИБС, умерла от инфаркта миокарда в возрасте 60 лет.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Рост 160 см, вес 57 кг. Индекс массы тела – 22,3 кг/см², окружность талии – 88 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс 65 уд./мин., ритмичный. АД сидя 120/80 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Частота дыханий – 16 в мин. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. SpO₂ – 99%. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 x 8 x 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Клинический анализ крови и общий анализ мочи: без отклонений от нормальных значений. Биохимический анализ крови: креатинин – 94 мкмоль/л, глюкоза натощак – 4,5 ммоль/л, общий холестерин – 4,0 ммоль/л, триглицериды – 0,6 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,0 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,2 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л.

Электрокардиограмма: синусовый ритм, 66 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца.

Эхокардиография: аорта – стенки уплотнены, диаметр корня 2,7 см; левое предсердие – 3,2 см, объем – 34 мл; правое предсердие, объем – 33 мл. Левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер – 4,4 см, конечно-диастолический объем – 90 мл, конечно-систолический объем – 27 мл, ударный объем – 63 мл, фракция выброса ЛЖ – 70%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 0,9 см, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ – 0,7 см, индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) – 70,7 г/м², индекс относительной толщины (ИОТ) – 0,32. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Переднезадний размер правого желудочка – 2,1 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация 1-й ст., трехстворчатый клапан – регургитация 1-й ст. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 18 мм рт. ст.)

Стресс-ЭКГ (велоэргометрия), протокол BRUCE: суб-максимальное число сердечных сокращений 75% – 116 в мин, 85% – 132 в мин. Исходная частота ритма – 66 уд./мин. Исходное АД – 122/78 мм рт. ст. Максимальная мощность нагрузки (METs) – 7,8. Продолжительность нагрузки – 7 мин 03 с. Максимально выполненная нагрузка – 10,1 METs (129%), на высоте нагрузки ЧСС – 137 в мин. АД при максимальной нагрузке – 143/80 мм рт. ст. Состояние больного во время нагрузки: на высоте нагруз-

ки жалобы на чувство дискомфорта за грудиной без иррадиации. ЭКГ во время нагрузки: на высоте нагрузки в V3–V6 косовосходящая депрессия ST максимально до 1,3 мм, нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы. Восстановительный период – 11 мин 05 с, АД – 126/78 мм рт. ст., ЧСС – 86 уд./мин. Жалобы самостоятельно купировались. Заключение: проба сомнительная. Тolerантность к нагрузке высокая. Реакция АД по нормотоническому типу. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы (рис. 1).

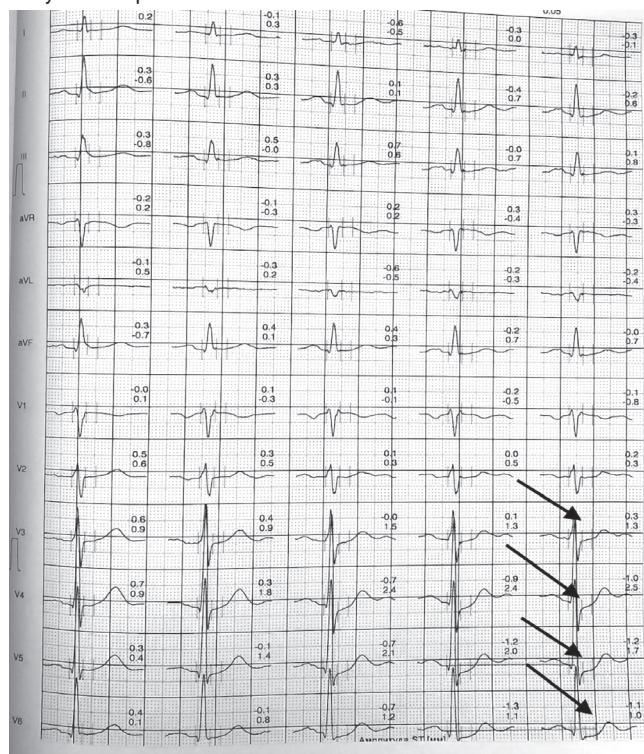
С учетом данных жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторно-инструментальных методов исследования пациенту выставлен диагноз: «ИБС: стенокардия напряжения II ФК».

Пациенту в качестве антиангинальной терапии был назначен препарат первой линии β -адреноблокатор бисопролол в дозе 5 мг 1 р/сут утром. Кроме того, с целью профилактики ССО инициирована антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой в кишечнорастворимой форме в дозе 100 мг 1 р/сут вечером и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатином в дозе 40 мг.

При контрольном визите через 2 нед. на регулярной терапии пациент отмечает положительную динамику: типичные ангинозные боли не рецидивировали, толерантность к физической нагрузке увеличилась, однако стал отмечать некоторое снижение работоспособности. При объективном осмотре зарегистрировано АД сидя 110/60 мм рт. ст., частота пульса 50 уд./мин, ритмичный. В связи с этим принято решение об уменьшении дозы

● **Рисунок 1.** Результат стресс-ЭКГ (велоэргометрии) пациента Х., 59 лет, до лечения

● **Figure 1.** Results of (cycle ergometer) ECG stress test in a 59-year-old patient H. before treatment



Примечание. Стрелками показана косовосходящая депрессия ST в V3–V6 (максимально до 1,3 мм) на высоте нагрузки.

β -адреноблокатора бисопролола до 2,5 мг 1 р/сут утром и усиления терапии препаратом 2-й линии – назначен триметазидин с пролонгированным освобождением в дозе 70 мг 1 р/сут утром (Депренорм® ОД 70 мг, ЗАО «Канонфарма Продакшн», Россия). Данное решение было основано на показателях гемодинамики пациента. С учетом склонности к гипотонии применение препаратов первой линии в качестве комбинации, а именно дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов, не предоставлялось возможным, так же как и препаратов второй линии – органических нитратов пролонгированного действия, которые значимо снижают системное АД. Кроме того, учитывая склонность пациента к брадикардии, применение ивабрадина также нецелесообразно, учитывая его выраженное ритмурежающее действие.

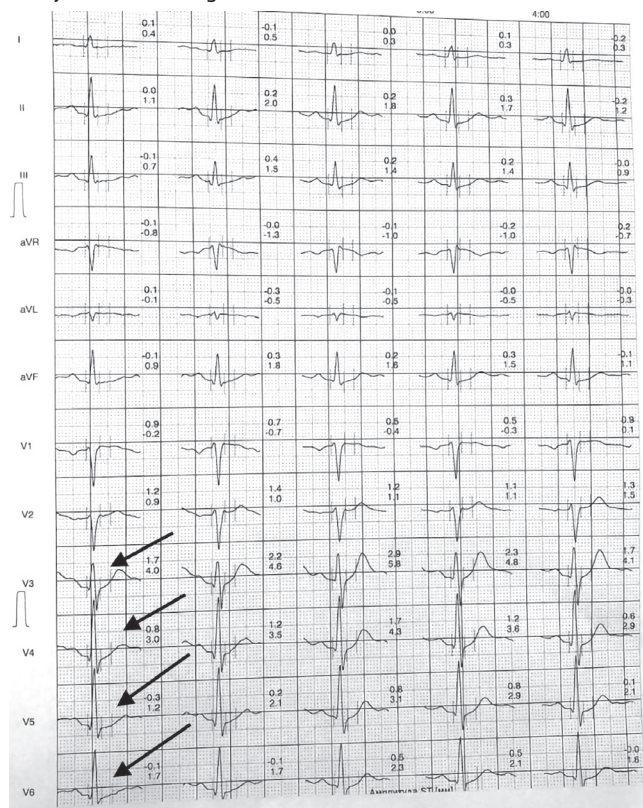
При втором контрольном визите пациент отмечает хорошее самочувствие, ангинозные боли не рецидивировали, переносимость физической нагрузки удовлетворительная, работоспособность полностью восстановлена и сохранена. АД при измерении во время визита 120/75 мм рт. ст., ЧСС – 60 уд./мин. При проведении ЭКГ и эхокардиографии диагностически значимых изменений в исследуемых параметрах не выявлено. При стресс-ЭКГ (велоэргометрии) в динамике, протокол BRUCE: субмаксимальное число сердечных сокращений 75% – 116 в мин, 85% – 132 в мин. Исходная частота ритма – 68 уд./мин. Исходное АД 128/70 мм рт. ст. Максимальная мощность нагрузки (METs) – 7,8. Продолжительность нагрузки – 7 мин 20 с. Максимально выполненная нагрузка – 10,2 METs (130%), на высоте нагрузки ЧСС – 145 в мин. АД при максимальной нагрузке – 146/80 мм рт. ст. Состояние пациента во время нагрузки: жалобы не предъявлял. ЭКГ во время нагрузки: на высоте нагрузки в V3–V6 косовосходящая депрессия ST максимально до 0,3 мм, нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы. Восстановительный период – 7 мин 05 с, АД – 128/82 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд./мин. Жалоб нет. Заключение: проба отрицательная. Тolerантность к нагрузке высокая. Реакция АД по нормотоническому типу. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы (рис. 2).

С учетом увеличения толерантности к физической нагрузке, эффективной профилактики приступов стенокардии, улучшения результатов инструментальных исследований, хорошей переносимости терапии пациенту было рекомендовано продолжить прием указанной комбинации антиангинальной терапии с повторением эхокардиографии и стресс-ЭКГ через 3 мес. В биохимическом анализе крови липопротеины низкой плотности – 1,38 ммоль/л.

Таким образом, в описанном выше клиническом примере благодаря применению препарата триметазидин в составе комбинированной антиангинальной терапии с целью усиления эффективности препарата 1-й линии бисопролола продемонстрировано достижение основных целей лечения стабильной ИБС, а именно: устранение симптомов стенокардии и снижение риска ССО, увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни пациента. Полученный результат согласуется с рядом литературных данных,

● **Рисунок 2.** Результат стресс-ЭКГ (велоэргометрии) пациента Х., 59 лет, на фоне терапии бисопрололом 2,5 мг 1 р/сут утром и триметазидином (Депренорм ОД 70 мг) 1 р/сут утром

● **Figure 2.** Results of (cycle ergometer) ECG stress test in a 59-year-old patient H. receiving bisoprolol 2.5 mg once a day in the morning and trimetazidine (Deprenorm OD 70 mg) once a day in the morning



Примечание. Стрелками показана косовосходящая депрессия ST в V3–V6 (максимально до 0,3 мм) на высоте нагрузки (положительная динамика по сравнению с результатами исходной стресс-ЭхоКГ). Заключение: проба отрицательная.

которые подтверждают эффективность и безопасность применения триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Триметазидин является селективным ингибитором фермента 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазы в клеточных митохондриях и переключает метаболизм миоцитов с окисления длинноцепочечных жирных кислот на усиление окисления глюкозы и ускорение гликолиза с окислением глюкозы, предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) и обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия, что способствует защите миокарда от ишемии и сохранению энергоресурса клеток в состоянии гипоксии [9, 10]. Более того, поддержание клеточного гомеостаза происходит за счет увеличения активности пируватдегидрогеназы, что в условиях ишемии восстанавливает баланс между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях и способствует нейтрализации внутриклеточного ацидоза [11]. Также в условиях реперфузии триметазидин обеспечивает быстрое восстановление энергетических фосфатов (АТФ

и креатинфосфата), в результате снижая чувствительность кардиомиоцитов к ишемически-реперфузионным повреждениям, что продемонстрировано на экспериментальных моделях гипоксии и ишемии [12], где отмечалось поддержание электрической и сократительной активности миокарда [13], снижение степени цитолиза [14, 15]. Одним из важных преимуществ также является отсутствие непосредственного вмешательства в параметры системной гемодинамики, в т. ч. АД и ЧСС, а также углеводный обмен, что позволяет использовать триметазидин в лечении пациентов с артериальной гипотензией, нарушениями ритма и проводимости, сахарным диабетом.

В настоящее время имеются данные, которые демонстрируют сравнительную эффективность триметазидина и классических антиангинальных препаратов, таких как β -адреноблокаторы и антагонисты кальция. Доказано, что по антиангинальному действию триметазидин не уступает вышеуказанным группам препаратов, в той же степени повышая толерантность к физической нагрузке, однако субъективно лучше переносится пациентами [16, 17]. При применении в комбинации с β -блокаторами триметазидин обладает более сильным антиишемическим действием по сравнению с нитратами и антагонистами кальция [18, 19].

Опыт применения триметазидина в мировой практике насчитывает десятилетия. Так, крупный метаанализ 2003 г. (M. Marzilli, W.W. Klein) [20], в котором суммированы данные 12 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных с 1985 по 2001 г., посвященных оценке эффективности и переносимости триметазидина как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами при лечении стабильной стенокардии не менее 2 нед., показал, что применение триметазидина значительно уменьшило количество еженедельных приступов стенокардии у пациентов с ИБС, привело к увеличению времени до регистрации депрессии сегмента ST на 1,0 мм при нагрузочной пробе, улучшило переносимость и продолжительность максимальной нагрузки при стресс-ЭКГ [20].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом международном исследовании с участием 223 пациентов со стабильной стенокардией (класс II или III по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) [6]) было доказано, что при усилении базовой терапии атиенолола в дозе 50 мг (1 р/сут) препаратом триметазидин в дозе 35 мг (2 р/сут) в течение 8 нед. статистически значимо увеличивается время до развития ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм на 44,0 с ($p = 0,005$) при проведении нагрузочных тестов, в группе плацебо подобных изменений не обнаружено. Аналогичные результаты получены также и для времени развития приступов стенокардии ($p = 0,049$). Не выявлены статистически значимые различия между группами по параметрам безопасности. Указанные данные демонстрируют противоишемическую и антиангинальную эффективность комбинации β -адреноблокатора и триметазидина, а также ее отличную переносимость [21].

Обращает внимание исследование TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [22, 23], целью которого было

оценить эффективность и переносимость триметазидина (в дозе 20 мг 3 р/сут) в комбинации с β -адреноблокаторами или нитратами длительного действия у 177 пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов [6], резистентных к монотерапии нитратами длительного действия или β -адреноблокаторами (90 пациентов) по сравнению с плацебо (87 пациентов) после 12-недельной терапии. Всего 166 пациентов (80 из группы плацебо и 86 из группы триметазидина) завершили исследование в полном соответствии с протоколом. В результате в конце периода наблюдения продолжительность теста с физической нагрузкой статистически значимо увеличилась с $417,7 \pm 14,2$ до $506,8 \pm 17,7$ с в группе триметазидина по сравнению с $435,3 \pm 14,8$ до $458,9 \pm 16,2$ с в группе плацебо ($p < 0,05$). При оценке времени до появления ишемической депрессии ST до 1 мм при нагрузочной пробе отмечено статистически значимое увеличение с $389,0 \pm 15,3$ до $479,6 \pm 18,6$ с в группе триметазидина и с $411,8 \pm 15,2$ до $428,5 \pm 17,3$ с в группе плацебо соответственно ($p < 0,05$). Положительный эффект в применении триметазидина продемонстрирован и при анализе времени до появления ангинозной боли при стресс-ЭКГ. Так, отмечалось статистически значимое увеличение данного параметра с $417,0 \pm 16,9$ до $517,3 \pm 21,0$ с в группе триметазидина по сравнению с $415,1 \pm 16,5$ до $436,4 \pm 18,5$ с в группе плацебо ($p < 0,005$). Кроме того, после 12 нед. терапии в группе триметазидина среднее количество приступов стенокардии в неделю снизилось с $5,6 \pm 0,6$ до $2,7 \pm 0,5$ по сравнению с $6,8 \pm 0,7$ до $5,1 \pm 0,7$ в группе плацебо ($p < 0,05$), а среднее потребление нитратов короткого действия в неделю снизилось с $5,2 \pm 0,9$ до $2,8 \pm 0,8$ в группе триметазидина в отличие от группы плацебо, где данный параметр изменился всего с $5,5 \pm 0,8$ до $4,1 \pm 0,9$, различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$). В исследовании имеются указания на благоприятную переносимость проводимой комбинированной терапии без влияния на гемодинамические параметры при сохранении положительного антиангинального эффекта. [22, 23].

В исследовании Trimetazidine in Elderly People (TRIMER) [24] с включением 72 пациентов (54 мужчины и 18 женщин) старше 65 лет (65–80 лет) со стабильной стенокардией II–III ФК, не полностью контролируемой базовой стандартной комбинированной антиангинальной терапией, включающей нитраты пролонгированного действия, β -адреноблокаторы и антагонисты кальция, получены данные, свидетельствующие о статистически значимом улучшении качества жизни (оценка согласно The Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [25] ($p < 0,0001$), повышении переносимости физических нагрузок (увеличение продолжительности физической нагрузки перед появлением депрессии ST на 1 мм ($p < 0,0005$), увеличении времени выполнения физической нагрузки до появления клиники стенокардии ($p < 0,0001$)), уменьшении клинических признаков стабильной стенокардии (статистически значимое уменьшение количества приступов стенокардии ($p < 0,01$) и уменьшении потребления нитратов короткого действия ($p < 0,01$)) у пожилых пациентов при добавлении триметазидина в дозе 60 мг/сут в течение 12 нед. [24].

В исследовании H. Szwed et al. [26] с включением 700 пациентов (615 мужчин и 85 женщин) в возрасте от 32 лет до 71 года (средний возраст $54 \pm 8,4$ года) со стабильной стенокардией, получающих традиционные антиангинальные препараты (нитраты пролонгированного действия, β -адреноблокаторы или антагонисты кальция) с недостаточным эффектом, к терапии в течение 4 нед. был добавлен триметазидин. В результате после 4 нед. лечения отмечалось статистически значимое увеличение времени физической нагрузки (с $443,7$ до $486,6$ с, $p < 0,01$), максимальной мощности нагрузки (10,6 против 9,4 METs, $p < 0,01$), увеличение времени физической нагрузки до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST на 1 мм (до $389,9$ с после терапии против $337,8$ с до инициации терапии триметазидином, $p < 0,01$) и увеличение времени до появления стенокардии ($450,3$ против $251,7$ с, $p < 0,01$). Также было зафиксировано значительное уменьшение количества ежедневных приступов стенокардии (с $3,66$ до $2,47$, $p < 0,01$) и уменьшение потребности в дополнительном использовании короткодействующих нитратов (с $2,94$ до $1,80$, $p < 0,01$) [26].

В российском исследовании ТРИУМФ [27], в котором приняли участие 846 пациентов со стабильной стенокардией, уже получающих традиционную антиангинальную терапию, но имеющих недостаточный контроль симптомов заболевания, исследовали эффективность и переносимость триметазидина замедленного высвобождения в дозе 70 мг/сут в течение 3 мес. Было доказано, что наряду со снижением количества приступов стенокардии и потребления короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) статистически значимо улучшилось качество жизни пациентов [27].

В другом российском исследовании – ПАРАЛЛЕЛЬ [28] – проводилась оценка эффективности антиангинальной терапии и качества жизни пациентов со стабильной стенокардией старше 60 лет, страдающих сахарным диабетом или перенесших инсульт в параллельных группах, получавших комбинированную терапию β -адреноблокатором с изосорбида динитратом или триметазидином в дозе 70 мг/сут в течение 12 нед. Согласно полученным данным, к окончанию периода наблюдения комбинация триметазидина МВ и β -адреноблокатора обеспечила более значимый антиангинальный эффект, чем добавление изосорбида динитрата, что проявлялось в снижении частоты приступов стенокардии, уменьшении потребности в нитратах короткого действия и улучшении качества жизни пациентов при оценке по специализированному опроснику SAQ [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при выборе антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией необходимо рассматривать возможность применения комбинаций препаратов как первой, так и второй линии с целью реального повышения эффективности лечения, его безопасности и переносимости и достижения главных целей терапии – снижения клинических проявлений стенокардии, улучшения качества жизни пациентов и прогноза заболевания, связанного со снижением риска ССО. Целесообразно и оправдано более

широкое применение препаратов второй линии, в частности триметазидина, на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности β -адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов пролонгированного действия, особенно у пациентов с особенностями гемодинамики (артериальная гипотония, нарушения ритма и проводимости), что продемонстрировано в приведенном клиническом примере. Дополнение триметазидина к арсеналу традиционных антиангинальных препаратов эффективно применяется в практической деятельности и отражено в новых клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ 2020 г. [2]. Накопленный опыт использования триметазидина позволяет патогенетически обоснованно подходить к терапии стабильной ИБС, влияя на восстановление баланса между потребностью в кислороде и его доставкой к сердечной мышце, а профиль

безопасности расширяет возможности применения препарата у пациентов с коморбидной патологией и (или) старших возрастных групп.

На российском фармацевтическом рынке имеется препарат Депренорм® ОД 70 мг пролонгированного высвобождения (ЗАО «Канонфарма Продакшн», Россия) с кратностью приема 1 р/сут утром. Именно его мы использовали при лечении пациента, клинический пример которого описан в настоящей статье. Высокая эффективность и безопасность Депренорма, удобный режим дозирования (1 р/сут утром), несомненно, способствуют повышению приверженности пациентов к лечению и, следовательно, повышению его эффективности. 

Поступила / Received 17.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021

Принята в печать / Accepted 04.06.2021

Список литературы

- Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015;(3):3–33. Режим доступа: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_3_2015.pdf.
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
- 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- Чазов Е.И. (ред.). *Руководство по кардиологии*. В 4 т. М.: Практика; 2014.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. *Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения*. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 272 с.
- Campeau L. Letter: Grading of Angina Pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–523. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/947585/>.
- Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Соколова О.Ю. Качество жизни больных тремя формами ишемической болезни сердца: состояние проблемы, методы оценки, взаимосвязь с психологическим статусом и прогностическое значение *Профилактическая медицина*. 2015;(6):97–104. <https://doi.org/10.17116/profmed201518697-104>.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
- Lopaschuk G.D. Optimizing Cardiac Energy Metabolism: How Can Fatty Acid and Carbohydrate Metabolism Be Manipulated? *Coron Artery Dis*. 2001;12 (Suppl 1):S8–S11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11286307/>.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. *Механизм действия миокардиальных цитопротекторов. Новый взгляд. Энергетический обмен сердца*. Вып. 3. М.: Медиком; 2010. 12 с.
- Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-Ischemic Effects of Trimetazidine: 31P-NMR Spectroscopy in the Isolated Rat Heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1987;286(1):97–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3592863/>.
- Renaud J.F. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ Regulation by Trimetazidine during caRdiac Cell Acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988;1(6):677–686. <https://doi.org/10.1007/BF02125756>.
- Honore E., Adamantidis M.M., Chailice C.E., Dupuis B.A. Cardioprotection by Calcium Antagonists, Pyridoxilate and Trimetazidine. *IRSC Med Sci*. 1986;(14):938–939.
- Roulet M.J., Garnier D. The Anti-Anginal Drug, Trimetazidine, Potentiates the Tension on Hypoxic Ductus Arteriosus. *INSERM*. 1984;(124):481–488.
- Maridonneau-Parini I., Harpey C. Effects of Trimetazidine on Membrane Damage Induced by Oxygen Free Radicals in Human Red Cells. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(2):148–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05047x>.
- Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P., Viena P., Desideri A. Comparison of Trimetazidine with Nifedipine in Effort Angina: A Double-Blind, Crossover Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(Suppl 4):853–859. <https://doi.org/10.1007/bf00051292>.
- Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., Cokkino D., Dargie H., Mathes P. Trimetazidine: A New Concept in the Treatment of Angina. Comparison with Propranolol in Patients with Stable Angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(3):279–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x>.
- Michaelides A., Spiropoulos K., Dimopoulos K., Athanasiades D., Toutouzas P. Antianginal Efficacy of the Combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patients with Stable Angina. *Clin Drug Invest*. 1997;13(1):8–14. <https://doi.org/10.2165/00044011-199713010-00002>.
- Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination Treatment with Trimetazidine and Diltiazem in Stable Angina Pectoris. *Heart*. 1997;78(4):353–357. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.4.353>.
- Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and Tolerability of Trimetazidine in Stable Angina: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Controlled Trials. *Coron Artery Dis*. 2003;14(2):171–179. <https://doi.org/10.1097/00019501-200304000-00010>.
- Sellier P., Broustet J.P. Assessment of Anti-Ischemic and Antianginal Effect at Trough Plasma Concentration and Safety of Trimetazidine MR 35 mg in Patients with Stable Angina Pectoris: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(5):361–369. <https://doi.org/10.2165/00129784-200303050-00007>.
- Chazov E.I., Lepakchin V.K., Zharova E.A., Fitilev S.B., Levin A.M., Rumiantzeva E.G., Fitileva T.B. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT Study: Trimetazidine versus Conventional Treatment in Patients with Stable Angina Pectoris in a Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Am J Ther*. 2005;12(1):35–42. <https://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00006>.
- Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М., Румянцев Е.Г. Trimetazidine в комбинированной терапии стенокардии напряжения. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2002;1(4):204–207. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32310648>.
- Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Иванова Е.В., Титарова Ю.Ю., Левин А.М. Trimetazidine при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. Исследование TRIMER (Trimetazidine in Elderly People). *Кардиология*. 2002;42(6):24–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14930924>.
- Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., Deyo R.A., Prodzinski J., McDonnell M., Fihn S.D. Development and Evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A New Functional Status Measure for Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333–341. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00397-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9).
- Szweid H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M., Szymczak K., Szydowski Z., Paradowski A. et al. Efficacy and Tolerance of Trimetazidine, a Metabolic Antianginal, in Combination with a Hemodynamic Antianginal in Stable Effort Angina. TRIMPOL I, a Multicenter Study. *Presse Med*. 2000;29(10):533–538. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761517/>.
- Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИМУФ). *Кардиология*. 2003;43(6):18–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17084535>.
- Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты российского исследования «ПАРАЛЛЕЛЬ»: программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-блокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*. 2007;47(3):4–13.

References

- Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Ischemic Heart Disease. Practical Advice. *Kardiologicheskiy vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2015;(3):3–33. (In Russ.) Available at: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_3_2015.pdf.
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S. et al. Clinical Practice Guidelines for Stable Coronary Artery Disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
- 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- Chazov E.I. (ed.). *Guide to Cardiology*. In 4 vol. Moscow: Praktika; 2014. (In Russ.).
- Karpov Yu.A., Sorokin E.V. *Stable Coronary Heart Disease: Strategy and Tactics of Treatment*. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2012. 272 p. (In Russ.).
- Campeau L. Letter: Grading of Angina Pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–523. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/947585/>.
- Pogosova N.V., Yufereva Yu.M., Sokolova O.Yu. Quality of Life in Patients with Three Forms of Coronary Heart Disease: Status of the Problem, Assessment Methods, Relationship to Psychological Status, and Prognostic Value. *Profilakticheskaya meditsina = Prophylactic Medicine*. 2015;(6):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201518697-104>.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
- Lopashchuk G.D. Optimizing Cardiac Energy Metabolism: How Can Fatty Acid and Carbohydrate Metabolism Be Manipulated? *Coron Artery Dis*. 2001;12(Suppl 1):S8–S11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11286307/>.
- Astashkin Ye.I., Glezer M.G. *The Action Mechanism of Myocardial Cytoprotectors. A New Look. Energy exchange of the heart*. Issue 3. Moscow: Medikom; 2010. 12 p. (In Russ.).
- Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-Ischemic Effects of Trimetazidine: 31P-NMR Spectroscopy in the Isolated Rat Heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1987;286(1):97–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3592863/>.
- Renaud J.F. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ Regulation by Trimetazidine during Cardiac Cell Acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988;1(6):677–686. <https://doi.org/10.1007/BF02125756>.
- Honore E., Adamantidis M.M., Challice C.E., Dupuis B.A. Cardioprotection by Calcium Antagonists, Pyridoxilate and Trimetazidine. *IRSC Med Sci*. 1986;(14):938–939.
- Roulet M.J., Garnier D. The Anti-Anginal Drug, Trimetazidine, Potentiates the Tension on Hypoxic Ductus Arteriosus. *INSERM*. 1984;(124):481–488.
- Maridonneau-Parini I., Harpey C. Effects of Trimetazidine on Membrane Damage Induced by Oxygen Free Radicals in Human Red Cells. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(2):148–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05047.x>.
- Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P., Viena P., Desideri A. Comparison of Trimetazidine with Nifedipine in Effort Angina: A Double-Blind, Crossover Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(Suppl 4):853–859. <https://doi.org/10.1007/bf00051292>.
- Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., Cokkinos D., Dargie H., Mathes P. Trimetazidine: A New Concept in the Treatment of Angina. Comparison with Propranolol in Patients with Stable Angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(3):279–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x>.
- Michaelides A., Spiropoulos K., Dimopoulos K., Athanasiades D., Toutouzas P. Antianginal Efficacy of the Combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patients with Stable Angina. *Clin Drug Investig*. 1997;13(1):8–14. <https://doi.org/10.2165/00044011-199713010-00002>.
- Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination Treatment with Trimetazidine and Diltiazem in Stable Angina Pectoris. *Heart*. 1997;78(4):353–357. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.4.353>.
- Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and Tolerability of Trimetazidine in Stable Angina: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Controlled Trials. *Coron Artery Dis*. 2003;14(2):171–179. <https://doi.org/10.1097/00019501-200304000-00010>.
- Sellier P., Broustet J.P. Assessment of Anti-Ischemic and Antianginal Effect at Trough Plasma Concentration and Safety of Trimetazidine MR 35 mg in Patients with Stable Angina Pectoris: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(5):361–369. <https://doi.org/10.2165/00129784-200303050-00007>.
- Chazov E.I., Lepakhin V.K., Zharova E.A., Fitilev S.B., Levin A.M., Rumiantseva E.G., Fitileva T.B. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT Study: Trimetazidine versus Conventional Treatment in Patients with Stable Angina Pectoris in a Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Am J Ther*. 2005;12(1):35–42. <https://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00006>.
- Zharova E.A., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., Levin A.M., Rumyantseva E.G. Trimetazidine in Combination Therapy of Exertional Angina. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev = Heart: A Journal for Medical Practitioners*. 2002;1(4):204–207. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32310648>.
- Syrkin A.L., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., Ivanova E.V., Titova Iu.Iu., Levin A.M. Trimetazidine in Pectoris Patients Older Than 65 Years with Stable Angina. *Kardiologiya*. 2002;42(6):24–31. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12494126/>.
- Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., Deyo R.A., Prodzinski J., McDonnell M., Fihn S.D. Development and Evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A New Functional Status Measure for Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333–341. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00397-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9).
- Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M., Szymczak K., Szydlowski Z., Paradowski A. et al. Efficacy and Tolerance of Trimetazidine, a Metabolic Antianginal, in Combination with a Hemodynamic Antianginal in Stable Exertion Angina. TRIMPOL I, a Multicenter Study. *Presse Med*. 2000;29(10):533–538. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761517/>.
- Makolkina V.I., Osadchii K.K. Efficacy and Tolerability of Trimetazidine in the Treatment of Stable Effort Angina (TRIUMPH Study in Russia). *Kardiologiya*. 2003;43(6):18–22. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12974255/>.
- Oganov R.G., Glezer M.G., Deev A.D. Program for Detection of Patients with Ineffective Therapy with Beta-Adrenoblockers and Comparative Assessment of Efficacy of Addition of Trimetazidine MB or Isosorbide Dinitrate in Stable Angina. Results of a Russian Study Parallel. *Kardiologiya*. 2007;47(3):4–13. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17506199/>.

Информация об авторах:

Борисова Екатерина Викторовна, к.м.н., врач-кардиолог, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; ekaterina-vikt@mail.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий 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

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; acchirurg@mail.ru

Павлеева Елена Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; pavleeva.elena@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Borisova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativniy Ave., Moscow, 111399, Russia; ekaterina-vikt@mail.ru

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

Anton P. Pereverzev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 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

Elena E. Pavleeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propædautics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; pavleeva.elena@mail.ru

Наследственный ангиоотек: подходы к диагностике и лечению, анализ клинического семейного случая

О.В. Скороходкина¹✉, ORCID: 0000-0001-5793-5753, olesya-27@rambler.ru

А.В. Лунцов², ORCID: 0000-0003-2552-2107, luntsov@gmail.com

А.А. Васильева¹, ORCID: 0000-0002-3382-4781, a-v.doc@mail.ru

О.А. Барейчева², olga-alex21@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

² Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

Резюме

Наследственный ангиоотек (НАО) относится к группе редких, орфанных, генетически детерминированных дефектов, представляющих значительную медико-социальную проблему из-за выраженного влияния на качество жизни и потенциальной летальности, а также возникающих сложностей, связанных со своевременной постановкой диагноза и назначением адекватного лечения. В статье представлены данные о современной классификации НАО, клинических проявлениях заболевания, подходах к верификации диагноза и принципах лечения. Терапия НАО определяется необходимостью эффективного купирования острых приступов заболевания, проведением профилактики отеков перед медицинскими вмешательствами, а также, по показаниям, долговременной профилактики. В статье обсуждается дифференцированный подход к лечению НАО, дана характеристика различных вариантов терапевтических вмешательств. В клиническом случае описана история нескольких поколений семьи с проявлениями НАО. Продемонстрирован современный подход к диагностике заболевания на основе детализации анамнеза, клинических симптомов, результатов лабораторных исследований. Проведен анализ эффективности лечения и показана высокая эффективность патогенетической терапии НАО препаратом ингибитора С1-эстеразы человека.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, С1-ингибитор, купирование острых атак наследственного ангиотека, кратковременная и долговременная профилактика наследственного ангиотека, ингибитор С1-эстеразы человека

Для цитирования: Скороходкина О.В., Лунцов А.В., Васильева А.А., Барейчева О.А. Наследственный ангиоотек: подходы к диагностике и лечению, анализ клинического семейного случая. *Медицинский совет*. 2021;(12):34–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-34-40>.

Конфликт интересов: материал подготовлен при поддержке компании CSL Bering. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Hereditary angioedema: approaches to diagnosis and treatment, analysis of a clinical family case

Olesya V. Skorohodkina¹✉, ORCID: 0000-0001-5793-5753, olesya-27@rambler.ru

Alexey V. Luntsov², ORCID: 0000-0003-2552-2107, luntsov@gmail.com

Alla A. Vasileva¹, ORCID: 0000-0002-3382-4781, a-v.doc@mail.ru

Olga A. Bareycheva², olga-alex21@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia

Abstract

Hereditary angioedema belongs to the group of rare, orphan, genetically determined defects that represent a significant medical and social problem due to the pronounced impact on the quality of life and potential mortality, as well as the emerging difficulties associated with timely diagnosis and the appointment of adequate treatment. The article presents data on the modern classification of hereditary angioedema, clinical manifestations of the disease, approaches to diagnosis verification and treatment principles. Therapy of hereditary angioedema is determined by the need for effective relief of acute attacks of the disease, prevention of edema before medical interventions, and, if indicated, long-term prophylaxis. The article discusses a differentiated approach to the treatment of hereditary angioedema, characterizes various options for therapeutic interventions. In a clinical case, the history of several generations of a family with manifestations of hereditary angioedema is described. A modern approach to the diagnosis of the disease based on detailed history, clinical symptoms, and laboratory research results has been demonstrated. The analysis of the effectiveness of treatment was carried out and the high efficiency of pathogenetic therapy of hereditary angioedema with human C1-esterase inhibitor was shown.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor, relief of acute attacks of hereditary angioedema, short-term and long-term prophylaxis of hereditary angioedema, human C1-esterase inhibitor

For citation: Skorohodkina O.V., Luntsov A.V., Vasileva A.A., Bareycheva O.A. Hereditary angioedema: approaches to diagnosis and treatment, analysis of a clinical family case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-34-40>.

Conflict of interest: prepared with the support of CSL Bering. This did not affect the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ангиоотек (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отеков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина, относится к первичным иммунодефицитам без проявлений инфекционного синдрома. При этом наследование в подавляющем большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу. Распространенность НАО в среднем составляет 1:50 000 [1, 2].

Следует отметить, что НАО относится к хроническим заболеваниям с тяжелым бременем болезни для пациента, следовательно, оказывает существенное влияние на качество его жизни. Приступы часто непредсказуемые, значительно снижают социальную активность пациента, ограничивают передвижения, сопровождаются болезненностью, вызывают снижение работоспособности, что, в свою очередь, влияет на успехи в учебе и производительность труда. Косвенные затраты пациента и непосредственные медицинские затраты также приводят к снижению качества жизни [3–5].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2020 г.) на сегодняшний день предложена следующая классификация НАО [1]. Выделяется форма НАО с дефицитом C1-ингибитора (вследствие мутации в гене *SERPING1*), который делится на НАО I типа (85% случаев), обусловленный снижением количества и функциональной активности C1-ИНГ в плазме, и НАО II типа (15% случаев), когда уровень C1-ингибитора в пределах нормы или повышен, но отмечается снижение функциональной активности C1-ингибитора. Кроме того, выделяется форма НАО без дефицита C1-ИНГ, т.е. не связанная с нарушениями в системе комплемента. В этом случае заболевание обусловлено мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО – FXII), плазминогена (НАО-PLG), ангиопозтина 1 (НАО-ANGPT1), кининогена 1 (НАО – KNG1), а также НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО), который устанавливается при нормальном уровне C1-ингибитора и его функциональной активности при условии типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом [6–8].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОТЕКА

Характерными особенностями НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. Субъективно пациенты, как правило, ощущают «напряженность» кожи, а в особо тяжелых случаях – боль и жжение. Отеки нарастают медленно и медленно регрессируют, в среднем сохраняются около 72 ч, но могут персистировать и более продолжительное время [8–10]. Следует отметить, что НАО I и II типов не различаются по своим клиническим проявлениям. При этом приступы ангиотека

разнообразны и по локализации, и по степени тяжести. Известно, что наиболее частой локализацией ангиоотечков являются лицо и конечности (периферические отеки) [11]. Несколько реже наблюдаются отеки в области брюшной полости (абдоминальные атаки), при которых клиническая картина варьирует от незначительного дискомфорта в проекции живота до клиники «острого живота», что нередко приводит к диагностическим ошибкам и неверной тактике ведения больных [12]. В ряде случаев подобные пациенты переносят оперативные вмешательства на органах брюшной полости, и не случайно у таких больных в литературе описан так называемый «географический живот», что следствие проведенных операций и формирования рубцов [13]. Следует отметить, что абдоминальные атаки могут сопровождаться выраженной слабостью и снижением артериального давления ввиду значительного выпота в брюшную полость под действием брадикинина [14].

Менее часто ангиоотеки локализуются в области верхних дыхательных путей (отек гортани, языка, связочного аппарата и мягкого неба). Однако следует подчеркнуть, что эта локализация, несмотря на меньшую распространенность, является жизнеугрожающей, так как обструкция дыхательных путей и асфиксия могут вызвать летальный исход [1, 2]. По данным анамнеза отеки верхних дыхательных путей у пациентов с НАО встречаются в 56% случаев. Клинически они проявляются нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором. Несмотря на медленное нарастание отека время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо и может составлять от 20 мин до 14 ч [2, 11, 15].

Среди провоцирующих факторов, приводящих к развитию ангиоотечков при НАО, следует назвать механическое воздействие, хирургические вмешательства, стоматологические манипуляции, физическую нагрузку, стресс, инфекции, воздействие холода, а также прием некоторых лекарственных препаратов, к которым могут относиться эстрогенсодержащие оральные препараты и ингибиторы АПФ [1, 2, 10]. Так, например, у пациентов с НАО хирургическая стоматология, включая экстракцию зубов, может сопровождаться эпизодами отека, включая отек губ, лица, языка и гортани с обструкцией верхних дыхательных путей. В литературе описаны случаи смерти четырех пациентов от отека гортани, вызванного экстракцией зуба, которая (после бессимптомного латентного периода от 4 до 30 ч) спровоцировала такой отек. Трое из пациентов умерли от асфиксии в ночь после операции, а четвертый скончался во вторую ночь. У трех пациентов отек гортани ранее не наблюдался [15].

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНГИОТЕЧКОВ

Своевременная диагностика при НАО часто имеет определяющее значение для прогноза заболевания. При подозрении на НАО с целью верификации диагноза следует проводить исследование, направленное на определение количественного и функционального содержания ингибитора C1-эстеразы, а также на содержание компо-

нентов компонента C4 и C1q [1, 16, 17]. В ряде случаев, в частности при диагностике НАО без снижения C1-ингибитора, необходимо проведение генетического обследования [18]. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики является двукратное исследование уровня C1-ИНГ и его функциональной активности с интервалом не менее чем в 1 мес. При этом для НАО I типа, который, как мы уже упоминали, наблюдается в 85% случаев, характерны как низкая концентрация, так и низкая функциональная активность C1-ИНГ. При НАО II типа концентрация C1-ИНГ сохраняется в пределах нормальных значений, а может быть и повышенной, в то время как функциональная активность C1-ИНГ снижена. Следует отметить, что определение уровня C4-компонента комплемента в диагностике НАО имеет лишь вспомогательное значение и рассматривается как дополнительный критерий, подтверждающий диагноз, поскольку снижение этого показателя может наблюдаться и при других заболеваниях [1, 19, 20].

Кроме того, поскольку НАО является генетически обусловленным заболеванием, большое значение имеет семейное консультирование. Известно, что отягощенная наследственность по клиническим проявлениям НАО прослеживается приблизительно в 75% случаях, у ряда пациентов диагностируется НАО в связи с вновь возникшей мутацией. Во всех случаях важна ранняя диагностика заболевания, в том числе у детей с бессимптомным течением, при условии отягощенной наследственности. Тем не менее, несмотря на существующий алгоритм диагностики НАО, в настоящее время диагноз нередко ставится с большой задержкой. Известно, что в мировой практике НАО диагностируется лишь через несколько лет после возникновения первых симптомов заболевания [18, 20]. К сожалению, Российская Федерация не является исключением. В частности, в Республике Татарстан, по данным статистики, в настоящее время проживает 3 902 642 человека¹. Следовательно, с учетом распространенности заболевания пациентов с НАО должно быть 78 человек. Фактически же на учет состоит лишь 8 пациентов с НАО,

из них 7 взрослых и 1 ребенок, при этом интервал между дебютом заболевания и установлением диагноза у разных пациентов с НАО составляет от 6 до 36 лет.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОТЕКА

Своевременно назначенное лечение по поводу НАО может обеспечить хорошее качество жизни пациентов, так как позволяет не только эффективно купировать симптомы заболевания, но и обеспечить профилактику обострений. При этом профилактика может быть краткосрочной, например перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями, и долгосрочной, т.е. профилактикой рецидивов [1, 21, 22].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАО отеки дыхательных путей, отеки в области лица и шеи, тяжелые абдоминальные атаки, а в ряде случаев и тяжелые периферические отеки требуют активной терапии в связи с риском развития неблагоприятных исходов [1, 2]. С целью купирования атак НАО в настоящее время возможно применение двух препаратов патогенетической терапии: ингибитора C1-эстеразы человека, а также блокатора рецепторов к брадикинину – икатибанта. В случае отсутствия указанных препаратов по жизненным показаниям при тяжелом ангиотеке необходимо введение свежзамороженной плазмы. Таким образом, краткосрочная профилактика атак НАО проводится предварительным введением препарата ингибитора C1-эстеразы, и также, в экстренных случаях, при отсутствии препарата, – введением свежзамороженной плазмы [23]. При плановом оперативном вмешательстве с целью краткосрочной профилактики возможно назначение даназола. В свою очередь, терапия, направленная на долгосрочную профилактику атак НАО, должна быть персонифицирована, ее вариант определяется особенностями течения заболевания, наличием индивидуальных противопоказаний, а также возможностями реализации той или иной терапии в каждом конкретном случае (табл.) [1, 24].

Таким образом, патогенетическая терапия с использованием препарата ингибитора C1-эстеразы человека

¹ Численность населения муниципальных образований Республики Татарстан на начало 2019 года. Режим доступа: <https://tatstat.gks.ru/naselenie>.

● **Таблица.** Принципы лечения наследственного ангиотека [1]

● **Table.** Principles of treatment of hereditary angioedema [1]

Направление терапии	Препараты для взрослых	Препараты для детей
Купирование отеков	1. Икатибант. 2. Ингибитор C1-эстеразы человека. 3. Свежзамороженная плазма*	1. Икатибант (у детей старше 2 лет). 2. Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет). 3. Свежзамороженная плазма*
Краткосрочная профилактика	1. Ингибитор C1-эстеразы человека. 2. Даназол. 3. Свежзамороженная плазма*	1. Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет). 2. Свежзамороженная плазма*. 3. Даназол
Долгосрочная профилактика	1. Даназол. 2. Транексамовая кислота. 3. Прогестагены**. 4. Ингибитор C1-эстеразы человека	1. Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет). 2. Транексамовая кислота. 3. Даназол (только детям, достигшим V стадии полового созревания)

*Свежзамороженная плазма должна использоваться только при отсутствии быстрого доступа к терапии с доказанной эффективностью (икатибант, концентрат ингибитора C1-эстеразы человека) и не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии (как в контексте купирования отеков, так и в контексте краткосрочной профилактики), так как не стандартизирована по количеству ингибитора C1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать ангиотек у пациента.

**Прогестагены могут быть использованы только у женщин детородного возраста.

может быть назначена для купирования атак НАО, проведения краткосрочной профилактики, а также с целью долговременной профилактики отеков [25–27]. Следует отметить, что препарат ингибитора С1-эстеразы человека в проведенных клинических исследованиях продемонстрировал наивысшую эффективность при купировании атак НАО, полный эффект от введения препарата прослеживается в 99% случаях. При использовании же икатибанта для лечения возникших тяжелых отеков полный эффект однократного введения препарата отмечается приблизительно в 90% случаях, в ряде ситуаций требуется его повторное введение [28]. В связи с этим использование препарата ингибитора С1-эстеразы при купировании отека может быть предпочтительно, особенно в случаях абдоминальных атак, при которых быстрое наступление терапевтического эффекта не только обеспечивает положительную динамику клинической картины и облегчает состояние пациента, но и позволяет эффективно провести дифференциальную диагностику НАО с другими патологическими состояниями в спектре клинических проявлений «острого живота» [2, 29]. В настоящее время в РФ зарегистрирован единственный препарат ингибитора С1-эстеразы человека – Беринерт®.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В продолжение представляем результаты клинического наблюдения за семьей, в которой проявления ангиоотека имели место в нескольких поколениях.

Пациентка К., 38 лет, обратилась на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу в ноябре 2017 г. с жалобами на возникновение отеков, преимущественно в области конечностей, реже – в области туловища, лица, с частотой эпизодов до 1–2 раз в месяц. В большинстве случаев отеки возникали без видимой причины, но при этом провоцирующим фактором могла быть травматизация и механическое воздействие на кожу. При детализации клинических характеристик обращало на себя внимание сохранение отеков у пациентки до 3–4 дней и отсутствие влияния на выраженность и длительность персистирования отека приема антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. Важно отметить, что ангиоотек не сопровождался уртикарными высыпаниями и зудом.

Из анамнеза известно, что первые симптомы у пациентки возникли в возрасте 18 лет, таким образом, период времени с момента начала заболевания до обращения к аллергологу-иммунологу составил 20 лет. Первыми проявлениями в дебюте заболевания был отек лица, а также эпизоды абдоминального синдрома с болью в области живота, рвотой, жидким стулом, которые отмечались неоднократно, требовали обращений за неотложной помощью в стационар хирургического профиля (во всех случаях симптомы разрешались, диагностические и лечебные хирургические вмешательства не проводились). Кроме того, отдельные эпизоды отека в области лица у пациентки сопровождалась возникновением затрудненного дыхания, при котором отмечалась осиплость голоса или афония. Однако, несмотря на тяжесть симптомов, эпизоды ларингеальных

атак в анамнезе не прогрессировали до степени асфиксии и не требовали проведения трахеотомии или интубации.

Важно отметить, что у пациентки не было клинических проявлений atopических заболеваний, непереносимости пищевых продуктов, лекарственных средств, а также указаний на использование препаратов группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. В анамнезе у пациентки до обращения была одна беременность, которая протекала без патологии и завершилась естественным родоразрешением.

При первичном объективном осмотре отклонения от нормы отсутствовали. Проведенное общеклиническое лабораторное обследование также не выявляло патологических изменений. Так, в общем анализе крови уровень эозинофилов был в пределах нормы (3% в лейкоформуле, 80 клеток в мкл), параметры биохимического анализа крови, уровень С-реактивного белка также были в пределах референсных значений. В свою очередь, по результатам аллергологического обследования (кожные пробы с неинфекционными аллергенами) специфическая гиперчувствительность не выявлялась, уровень IgE общего соответствовал норме.

На основе характерной клинической картины, анамнеза заболевания, проведенного общеклинического и аллергологического обследования был выставлен предварительный диагноз: НАО. В последующем с целью верификации диагноза было назначено исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности, которое выявило резкое снижение количественного параметра (0,0381 г/л, при нормальных значениях 0,21–0,43 г/л). Повторное определение показателя выявило аналогичные результаты, что позволило на этом этапе подтвердить у пациентки диагноз: НАО I типа.

Таким образом, установленный окончательный диагноз позволил определить дальнейшую тактику лечения. С целью купирования отека с локализацией в области лица, горла, дыхательных путей, особенно с симптомами нарушения их проходимости, а также при абдоминальных атаках пациентке было рекомендовано использовать два альтернативных препарата неотложной помощи: икатибант в дозе 30 мг для подкожного введения или ингибитор С1-эстеразы в дозе 1500 МЕ для внутривенного введения. На первом этапе также было проведено обучение самостоятельному подкожному введению препарата икатибант. Кроме того, в индивидуальном плане лечения было предусмотрено проведение краткосрочной профилактики возникновения отека при проведении инвазивных процедур, стоматологических, оперативных вмешательствах с использованием ингибитора С1-эстеразы в дозе 1000 МЕ внутривенно менее чем за 6 ч перед процедурой. В плане долговременной профилактики НАО был назначен даназол в дозе 200 мг 1 раз в сутки внутрь [1, 2].

Дальнейшее наблюдение за пациенткой показало высокую эффективность терапии в плане достижения контроля над заболеванием, тяжелые эпизоды отека удавалось своевременно купировать назначенными препаратами неотложной помощи. Так, в течение прошедшего года потребность в купировании тяжелых отеков возник-

кала 4 раза. В двух случаях – при локализации отека в области лица с симптомами затрудненного глотания, а также при возникновении абдоминальной атаки – был использован препарат ингибитора С1-эстеразы, пациентка отмечала полный эффект купирования симптомов во всех случаях, при этом уменьшение интенсивности проявлений НАО отмечалось уже в течение 1-го часа после введения препарата. Нами также было прослежено у пациентки К. течение второй беременности, которая наступила весной 2018 г. Начиная с I триместра и в последующем частота возникновения отеков уменьшилась, за весь период беременности на сроке 9–10 нед. неоднократно наблюдался ангиоотек мягких тканей живота, в связи с чем пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение центральной районной больницы, при этом отек разрешился самостоятельно в течение 72 ч. В период беременности долгосрочная профилактика НАО не требовалась. В декабре 2018 г. пациентка родила девочку, роды были срочные, с естественным родоразрешением, в период родовой деятельности и родов отеки не наблюдались.

Одновременно в ноябре 2017 г. на консультацию к аллергологу-иммунологу обратился родной брат пациентки К., пациент Ф., 42 года, с аналогичными жалобами на рецидивирующие отеки, со сходной клинической характеристикой и частотой 1–2 раза в месяц, которые беспокоят с 20 лет. Таким образом, и у сестры, и у брата дебют заболевания отмечался приблизительно в одном возрастном периоде.

Первым проявлением заболевания у пациента Ф. была тяжелая форма абдоминальной атаки, с выраженными схваткообразными болями в животе, наличием жидкого стула. Симптомы послужили причиной неотложной госпитализации и были расценены как проявления «острого живота». В связи с этим была проведена диагностическая лапаротомия. Важно отметить, что впоследствии у пациента также отмечались неоднократные эпизоды отеков с затрудненным дыханием и развитием афонии. При возникновении отеков больной неоднократно самостоятельно принимал антигистаминные препараты, при этом эффекта от их приема не наблюдалось.

После оценки объективного статуса, проведения общеклинического и аллергологического обследования, которые не выявили отклонений от нормы, пациенту с учетом наличия подтвержденного диагноза НАО у сестры был выставлен предварительный диагноз НАО. С целью подтверждения диагноза было назначено исследование концентрации и функциональной активности С1-ингибитора. По результатам 2-кратного определения было выявлено снижение (0,0785 г/л, при нормальных значениях 0,21–0,43 г/л), характерное для наследственного НАО I типа.

Дальнейшее назначение адекватной терапии с применением препаратов для купирования тяжелых отеков (икатибант в дозе 30 мг для подкожного введения или ингибитор С1-эстеразы в дозе 1500 МЕ для внутривенного введения), краткосрочной (с использованием ингибитора С1-эстеразы в дозе 1000 МЕ внутривенно менее чем

за 6 ч менее чем за 6 часов перед медицинской, стоматологической или хирургической процедурой) и долгосрочной профилактики (даназол 200 мг 1 раз в сутки внутрь) также продемонстрировало высокую эффективность лечения. В течение прошедшего года пациент трижды использовал препараты неотложной терапии при локализации отека в области лица и горла, был отмечен полный эффект в плане купирования проявлений при применении как икатибанта, так и ингибитора С1-эстеразы.

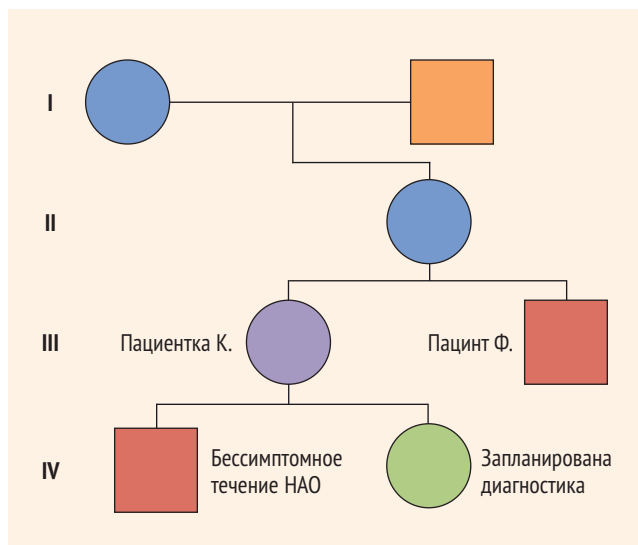
Несомненно, представляет клинический интерес семейных анамнез пациентов, представленных в клиническом случае. Из семейной истории известно, что мать пациентов страдала рецидивирующими отеками. Отеки также характеризовались различной локализацией, и тяжелая ларингеальная атака с клиникой асфиксии послужила причиной летального исхода 10 лет назад. Консультации аллерголога-иммунолога не осуществлялись и диагноз НАО не был установлен как прижизненно, так и по результатам медицинского заключения о смерти. В свою очередь, у бабушки по линии матери также наблюдались ангиоотеки. Заболевание не было идентифицировано как НАО и в возрасте 51 года привело к летальному ангиоотеку гортани после экстракции зуба.

Наконец, у пациентки К. имеется 2 ребенка: у мальчика 12 лет в настоящее время нет и не было клинических проявлений НАО, тем не менее ребенку было проведено определение эстеразного ингибитора С1 (функционального и количественного) с выявлением снижения уровня С1-ингибитора, что позволило верифицировать диагноз НАО на этапе до клинической манифестации симптомов. У младшего ребенка пациентки, девочки 2-летнего возраста, эпизодов отека не было, в настоящее время запланировано лабораторное исследование показателей системы комплемента.

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют особенности течения НАО, который наблюдался в 4 поколениях в одной семье (рис.).

● **Рисунок.** Генеалогическая карта семьи представленных клинических случаев

● **Figure.** Genealogical family chart of the presented clinical cases



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что НАО представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как в значительной степени влияет на качество жизни пациентов, может быть потенциально летальным и требует комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий. Низкая врачебная настороженность, во многом связанная с относительно невысокой частотой встречаемости НАО, определяют в подавляющем большинстве случаев позднюю диагностику заболевания и, как следствие, принятие

неправильных решений в тактике лечения. В свою очередь, проведенное целенаправленное обследование пациентов с характерной клинической картиной рецидивирующего ангиотека, особенно при наличии семейной истории заболевания, позволяет своевременно верифицировать диагноз НАО, назначить адекватную терапию и тем самым значительно снизить риски неблагоприятных исходов заболевания.



Поступила / Received 19.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2021

Принята в печать / Accepted 14.05.2021

Список литературы

1. Блинец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., Джобова Э.М., Ильина Н.А., Кузьменко Н.Б. и др. *Наследственный ангионевротический отек: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/102.html.
2. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., Aygören-Pürsün E., Betschel S., Bork K. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. <https://doi.org/10.1111/all.13384>.
3. Lumry W., Settipane R. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl. 1):S08–S13. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200050>.
4. Banerji A., Davis K., Brown T., Hollis K., Hunter S., Long J. et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(6):600–607. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.02.018>.
5. Kessel A., Farkas H., Kivity S., Veszeli N., Köhalmi K., Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):692–698. <https://doi.org/10.1111/pai.12758>.
6. Proper S., Lavery W., Bernstein J. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl. 1):S03–S07. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200040>.
7. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>.
8. Kaplan A., Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.04.001>.
9. Zuraw B., Christiansen S. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8561-8>.
10. Banerji A., Li Y., Busse P., Riedl M.A., Holtzman N.S., Li H.H. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):212–223. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4123>.
11. Bernstein J. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care.* 2018;24(14):292–298. Available at: <https://www.ajmc.com/view/severity-of-hae-prevalence-and-diagnostic-considerations>.
12. Rubinstein E., Stolz L., Sheffer A., Stevens C., Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:71. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-71>.
13. Soni P., Kumar V., Alliu S., Shetty V. Hereditary angioedema (HAE): a cause for recurrent abdominal pain. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016217196. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217196>.
14. Hahn J., Hoess A., Friedrich D., Mayer B., Schauf L., Hoffmann T., Greve J. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(12):1443–1449. <https://doi.org/10.1111/ddg.13698>.
15. Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(8):1088–1094. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0323>.
16. Henao M., Kraschnewski J., Kelbel T., Craig T. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:701–711. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S86293>.
17. Charest-Morin X., Betschel S., Borici-Mazi R., Kanani A., Lacuesta G., Rivard G. et al. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:83. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0307-0>.
18. Germentis A., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):170–182. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8543-x>.
19. Фомина Д.С., Бобрикова Е.Н., Сердотеева С.А. Особенности диагностики и клинических подходов к ведению пациентов с наследственными ангиотеками без дефицита ингибитора C1-эстеразы. Анализ клинической ситуации. *Российский аллергологический журнал.* 2020;17(1):58–65. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.006>.
20. Bork K., Machnig T., Wulff K., Witzke G., Prusty S., Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>.
21. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment. *Allergol Select.* 2018;2(1):121–131. <https://doi.org/10.5414/ALX1561E>.
22. Nicola S., Rolla G., Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context.* 2019;8:212605. <https://doi.org/10.7573/dic.212605>.
23. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. Оказание неотложной медицинской помощи пациентам с ангиотеками, индуцированными брадикинином. *Медицинский алфавит.* 2017;1(5):33–39. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/61/0>.
24. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Долгосрочная профилактика ангиотек у пациентов с НАО. *Российский аллергологический журнал.* 2019;16(3):75–83. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2019.16.3.75>.
25. Yakaboski E., Motazed T., Banerji A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(1 Suppl.):S47–S50. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200077>.
26. MacBeth L., Volcheck G., Sprung J., Weingarten T. Perioperative course in patients with hereditary or acquired angioedema. *J Clin Anesth.* 2016;34:385–391. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.05.010>.
27. Craig T., Busse P., Gower R., Johnston D., Kashkin J., Li H. et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673–679. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.025>.
28. Baş M., Greve J., Hoffmann T.K., Reshef A., Aberer W., Maurer M. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy*. 2013;68(11):1452–1459. <https://doi.org/10.1111/all.12244>.
29. Henry Li H., Riedl M., Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):207–218. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8684-1>.

References

1. Bliznets E.A., Viktorova E.A., Vishneva E.A., Dzobova E.M., Il'ina N.A., Kuzmenko N.B. et al. *Hereditary angioedema: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/102.html.
2. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., Aygören-Pürsün E., Betschel S., Bork K. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. <https://doi.org/10.1111/all.13384>.
3. Lumry W., Settipane R. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl. 1):S08–S13. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200050>.
4. Banerji A., Davis K., Brown T., Hollis K., Hunter S., Long J. et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(6):600–607. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.02.018>.

5. Kessel A., Farkas H., Kivity S., Veszeli N., Köhalmi K., Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):692–698. <https://doi.org/10.1111/pai.12758>.
6. Proper S., Lavery W., Bernstein J. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl. 1):S03–S07. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200040>.
7. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>.
8. Kaplan A., Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.001>.
9. Zuraw B., Christiansen S. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8561-8>.
10. Banerji A., Li Y., Busse P., Riedl M.A., Holtzman N.S., Li H.H. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):212–223. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4123>.
11. Bernstein J. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care.* 2018;24(14):292–298. Available at: <https://www.ajmc.com/view/severity-of-hae-prevalence-and-diagnostic-considerations>.
12. Rubinstein E., Stolz L., Sheffer A., Stevens C., Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:71. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-71>.
13. Soni P., Kumar V., Alliu S., Shetty V. Hereditary angioedema (HAE): a cause for recurrent abdominal pain. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016217196. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217196>.
14. Hahn J., Hoess A., Friedrich D., Mayer B., Schauf L., Hoffmann T., Greve J. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(12):1443–1449. <https://doi.org/10.1111/ddg.13698>.
15. Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(8):1088–1094. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0323>.
16. Henao M., Kraschnewski J., Kelbel T., Craig T. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:701–711. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S86293>.
17. Charest-Morin X., Betschel S., Borici-Mazi R., Kanani A., Lacuesta G., Rivard G. et al. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:83. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0307-0>.
18. Germeis A., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):170–182. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8543-x>.
19. Fomina D.S., Bobrikova E.N., Serdotetskova S.A. Features of diagnostics and clinical approaches to case management of patients with hereditary angioedema without C1 esterase inhibitor deficiency. Analysis of the clinical case. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal.* 2020;17(1): 58–65. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.006>.
20. Bork K., Machnig T., Wulff K., Witzke G., Prusty S., Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>.
21. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment. *Allergol Select.* 2018;2(1):121–131. <https://doi.org/10.5414/ALX1561E>.
22. Nicola S., Rolla G., Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context.* 2019;8:212605. <https://doi.org/10.7573/dic.212605>.
23. Latysheva T.V., Latysheva E.A., Martynova I.A. Emergency medical care providing to patients with bradykinin-induced angioedema. *Meditinskiiy alfavit = Medical Alphabet.* 2017;1(5):33–39. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/61/0>.
24. Latysheva T.V., Latysheva E.A., Manto I.A. Long-term prophylaxis in HAE patients. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal.* 2019;16(3):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2019.16.3.75>.
25. Yakaboski E., Motazed T., Banerji A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(1 Suppl.):S47–S50. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200077>.
26. MacBeth L., Volcheck G., Sprung J., Weingarten T. Perioperative course in patients with hereditary or acquired angioedema. *J Clin Anesth.* 2016;34:385–391. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.05.010>.
27. Craig T., Busse P., Gower R., Johnston D., Kashkin J., Li H. et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673–679. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.07.025>.
28. Baş M., Greve J., Hoffmann T.K., Reshef A., Aberer W., Maurer M. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy.* 2013;68(11):1452–1459. <https://doi.org/10.1111/all.12244>.
29. Henry Li H., Riedl M., Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):207–218. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8684-1>.

Информация об авторах:

Скорородкина Олеся Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан; olesya-27@rambler.ru

Лунцов Алексей Владимирович, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, заведующий Республиканским Центром клинической иммунологии консультативной поликлиники, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; luntsov@gmail.com

Васильева Алла Александровна, к.м.н., доцент, кафедра клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; a-v.doc@mail.ru

Барейчева Ольга Александровна, врач аллерголог-иммунолог Республиканского Центра клинической иммунологии консультативной поликлиники, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; olga-alex21@mail.ru

Information about the authors:

Olesya V. Skorohodkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; chief specialist allergist-immunologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; olesya-27@rambler.ru

Alexey V. Luntsov, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Head of the Republican Center for Clinical Immunology, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia; luntsov@gmail.com

Alla A. Vasileva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; a-v.doc@mail.ru

Olga A. Bareycheva, Allergist-Immunologist, Republican Center for Clinical Immunology, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia; olga-alex21@mail.ru

Лекарственно-индуцированный ишемический инсульт

Т.М. Остроумова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1499-247X, t.ostroumova3@gmail.com

О.Д. Остроумова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

Ю.А. Филиппова¹, ORCID: 0000-0002-5510-075X, yulia.filippova.97@mail.ru

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

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

Резюме

Инсульт является острым нарушением кровоснабжения головного мозга, характеризующимся внезапным появлением очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 ч или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии. В мире и в России инсульт остается одной из лидирующих причин смертности и инвалидности. При этом чаще встречается ишемический инсульт — около 80% случаев. Многие классы лекарственных препаратов, такие как оральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные средства и различные психоактивные вещества, могут способствовать развитию лекарственно-индуцированного ишемического инсульта (ЛИ ИИ). Данные о частоте ЛИ ИИ ограничены. Отчасти это отражает проблему выявления и подтверждения причинно-следственной связи между назначением препарата и развитием ИИ. К факторам риска ЛИ ИИ относят: злоупотребление кофеином и алкоголем, пожилой возраст, табакокурение, наркотическую зависимость, высокие дозы препаратов, содержащих провоцирующие агенты, одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, наличие коморбидных заболеваний. Нежелательные лекарственные реакции развиваются вследствие следующих патофизиологических механизмов: церебральной эмболии, вазоконстрикции мозговых артерий, васкулитов центральной нервной системы, ортостатической гипотензии. Ведение пациента с инсультом, вызванным лекарственными средствами, существенно не отличается от ведения пациента с ИИ другой этиологии и включает в себя тромболитическую или механическую тромбоэкстракцию (при отсутствии противопоказаний), а также рациональные методы вторичной профилактики. Необходима полная отмена или снижение дозы препарата, употребление которого привело к развитию инсульта. К мерам профилактики ЛИ ИИ относятся выбор лекарств с наименьшим риском его возникновения и использование современных шкал оценки риска данного явления.

Ключевые слова: инсульт, ишемический инсульт, лекарственно-индуцированный ишемический инсульт, нежелательные лекарственные реакции, побочные эффекты

Для цитирования: Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Филиппова Ю.А. Лекарственно-индуцированный ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2021;(12):42–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-42-49>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced ischemic stroke

Tatiana M. Ostroumova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1499-247X, t.ostroumova3@gmail.com

Olga D. Ostroumova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

Yulia A. Filippova¹, ORCID: 0000-0002-5510-075X, yulia.filippova.97@mail.ru

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

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

Abstract

Stroke is an acute disturbance of the blood supply to the brain, characterized by the sudden onset of focal neurological symptoms, which persists for more than 24 hours or leads to the death of the patient in a shorter period of time due to cerebrovascular pathology. In the world and in Russia, stroke remains one of the leading causes of death and disability. At the same time, ischemic stroke (IS) is more common — about 80% of cases. Many classes of drugs, such as oral contraceptives, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and various psychoactive substances, can contribute to the development of drug-induced IS (DI IS). Data upon the frequency of DI IS is limited. In part, this reflects the problem of identifying and confirming the causal relationship between drug prescription and the development of IS. DI IS risk factors include: abuse of caffeine and alcohol, older age, smoking, drug addiction, high doses of drugs containing provoking agents, the simultaneous use of several drugs, the presence of comorbid diseases. Adverse drug reactions develop due to the following pathophysiological mechanisms: cerebral embolism, vasoconstriction of cerebral arteries, vasculitis of the central nervous system, orthostatic hypotension. The management of a patient with a DI IS does not differ significantly from the management of a patient with IS of a different etiology and includes thrombolysis or mechanical thromboextraction (in the absence of contraindications), as well as rational methods of secondary prevention. It is necessary to completely cancel or reduce the dose of the drug, the use of which led to the development of a stroke. DI IS prevention measures include the choice of drugs with the lowest risk of its occurrence and the use of modern scales for assessing the risk of this phenomenon.

Keywords: stroke, ischemic stroke, drug-induced ischemic stroke, adverse drug reactions, side effects

For citation: Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Filippova Y.A. Drug-induced ischemic stroke. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-42-49>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инсульт считается одной из основных социально-экономических проблем в неврологии и является третьей по частоте причиной смертности населения во всем мире [1]. Частота инсульта в России составляет 2,5–3,5 случая на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% в течение первого года после перенесенного инсульта [2]. Выделяют два основных типа инсульта: ишемический и геморрагический. На ишемические инсульты приходится 75–80% случаев, а геморрагические составляют 20–25% от общего количества [1, 3]. Лекарственные средства (ЛС) следует рассматривать как одну из возможных причин развития любого типа инсульта, в т. ч. ишемического. Обычно лекарственно-индуцированный ишемический инсульт (ЛИ ИИ) считается диагнозом исключения, поскольку взаимосвязь между препаратом и риском возникновения инсульта проявляется только после длительного использования препарата [4].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

На данный момент нет точных эпидемиологических данных о частоте ЛИ ИИ в связи с большим разнообразием ЛС, способных привести к его развитию. Результаты метаанализа проспективных исследований показали, что риск ЛИ ИИ увеличен практически в 2,5 раза у пациентов, получающих оральные контрацептивы [5]. В другой работе было продемонстрировано, что около 44% ЛИ ИИ у женщин в период менопаузы могут развиваться вследствие длительной заместительной гормональной терапии [6]. По данным крупного исследования по типу «случай – контроль», 9,1% пациентов, перенесших ИИ, получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [7]. Среди других ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ИИ: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), атипичные нейролептики, некоторые противоопухолевые препараты (табл.) [4–36].

ФАКТОРЫ РИСКА

Выделяют ряд предрасполагающих факторов, повышающих риск возникновения ЛИ ИИ. К ним относятся: употребление ЛС, провоцирующих инсульт, в высоких дозах; чрезмерное употребление кофеина; чрезмерное употребление алкоголя; курение; различные когнитивные нарушения; сахарный диабет; наркотическая зависи-

мость; артериальная гипертензия; мигрень; гиподинамия; беременность; наличие инсультов в анамнезе, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда и др.), полипрагмазия [4, 9, 10]. Кроме того, любой пациент, имеющий факторы риска инсульта, также имеет повышенный риск и ЛИ ИИ [4].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Механизмы развития ИИ на фоне приема различных ЛС представлены в таблице. Существует несколько основных патогенетических путей, приводящих к ЛИ ИИ [4]. Наркотические средства приводят к развитию церебральной эмболии [11]. Кроме того, на фоне приема тамоксифена у 20% пациентов развивалась парадоксальная эмболия, которая приводила к развитию инсульта [12].

К острому нарушению мозгового кровообращения также может приводить вазоспазм при чрезмерном употреблении кокаина, амфетамина и СИОЗС [4, 11, 13]. Данные ЛС вызывают временное сужение сосудов головного мозга, оказывают влияние на Ca^{2+} -каналы, высвобождая внутриклеточный Ca^{2+} в клетках гладкой мускулатуры церебральных артерий, и способствуют обратному захвату дофамина в пресинаптических окончаниях.

Имеются данные о возникновении инсультов при системном васкулите малых, средних и больших мозговых артерий на фоне применения героина, амфетамина, эфедрина и псевдоэфедрина. Химические агенты, содержащиеся в этих веществах, часто приводят к некрозу сосудистой стенки, что, в свою очередь, потенцирует риск развития ЛИ ИИ [4, 11].

Имеются данные, что ортостатическая гипотензия, ассоциированная с приемом атипичных антипсихотиков, также является причиной развития инсульта [4].

ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИЕМ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАН С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Существует достаточно большое количество ЛС из разных групп, прием которых способен приводить к ЛИ ИИ (табл.). Наиболее часто ЛИ ИИ развивается при приеме оральных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных средств и психоактивных веществ. Кроме того, ЛИ ИИ может встречаться при употреблении антидепрессантов, атипичных нейролептиков и некоторых противоопухолевых ЛС, особенно при их использовании в высоких дозах.

● **Таблица.** Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного ишемического инсульта [4–36]

● **Table.** Drugs associated with the development of drug-induced ischemic stroke [4–36]

Группа препаратов/препарат	Распространенность (%)	Механизм действия	Уровень доказательности
Оральные контрацептивы			
Комбинированные оральные контрацептивы			
Дроспиренон + этинилэстрадиол	13	Угнетение секреции гипофизом ФСГ и ЛГ, подавление фолликулогенеза и овуляции	A
Диеногест + эстрадиол	11		A
Этинилэстрадиол + диеногест	14		A
Этинилэстрадиол + левоноргестрел	11		A
Нестероидные противовоспалительные средства			
Неселективные нестероидные противовоспалительные средства			
Диклофенак	4,2	Ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2, блокирование метаболического каскада арахидоновой кислоты, нарушение синтеза ПГЕ2, ПГФ2-α, тромбоксана A2, простаглицлина и лейкотриенов, подавление агрегации тромбоцитов	A
Ибупрофен	2,6		A
Кеторолак	1,7		A
Напроксен	0,6		A
Пироксикам	0,7		B
Селективные ингибиторы ЦОГ-2			
Рофекоксиб (не зарегистрирован в РФ)	4,3	Избирательное ингибирование ЦОГ-2, уменьшение образования ПГЕ2, ПГФ2-α, развитие артериальной гипертензии	A
Эторикоксиб	2,38		A
Целекоксиб	1,1		A
Вальдекоксиб	Неизвестна		A
Психоактивные вещества			
Кокаин	2,4	Вазоспазм, усиление агрегации тромбоцитов, септическая эмболия, развитие аритмий и кардиомиопатии	B
Амфетамин	2–6	Развитие аритмий, кардиомиопатии и васкулита	C
Анаболические стероиды	Неизвестна	Увеличение агрегации тромбоцитов, стимуляция эритропоэза	C
Антидепрессанты			
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
Пароксетин	Неизвестна	Влияние на серотонинергическую систему	B
Флуоксетин	1,5		B
Сертралин	Неизвестна		B
Кломипрамин	Неизвестна		B
Циталопрам	Неизвестна		B
Атипичные нейролептики			
Рisperидон	0,3	Усиление агрегации тромбоцитов, тромбоз глубоких вен нижних конечностей вследствие седации, развитие инсулинрезистентности и ожирения	B
Кветиапин	0,35		B
Оланзапин	0,11		B
Противоопухолевые препараты			
Цисплатин	1,1	Гипомагниемия, вазоспазм, развитие аритмии, гиперкоагуляция	C
Этопозид	Неизвестна	Цитотоксическое действие при использовании в высоких дозах	C
Блеомицин	Неизвестна		C
Тамоксифен	Неизвестна	Гиперкоагуляция	B

Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ЦОГ – циклооксигеназа; ПГ – простагландин; РФ – Российская Федерация. Уровни доказательности: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

Оральные контрацептивы

Наиболее часто ЛИ ИИ развивается при применении комбинированных оральных контрацептивов. Предполагают, что механизм возникновения инсульта при их употреблении связан с увеличением синтеза факторов свертывания и ингибиторов фибринолиза, а также со снижением антикоагулянтного ответа [4, 9, 10].

Комбинированные оральные контрацептивы

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — группа гормональных контрацептивов, содержащая два вида гормонов — эстрогены и прогестины. ЛС, относящиеся к данной подгруппе, могут вызывать повышение уровня триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови, что, в свою очередь, является одной из предпосылок развития сосудистых заболеваний. Наиболее частое развитие ЛИ ИИ среди КОК отмечено при приеме препаратов дроспиренон + этинилэстрадиол, диеногест + эстрадиол, этинилэстрадиол + диеногест и этинилэстрадиол + левоноргестрел [10, 14–17].

В метаанализе Z. Xu et al. [5] относительный риск ишемического инсульта на фоне приема КОК был увеличен в 2,47 раза. В Кокрейновском систематическом обзоре [16] было продемонстрировано, что ежедневное использование комбинаций «дроспиренон + этинилэстрадиол» и «диеногест + эстрадиол» увеличивает риск ишемического инсульта в 1,7 раза. Риск инсульта на фоне применения КОК также зависит и от длительности их приема. Так, риск развития инсульта возрастает в 1,2 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,37) в течение каждых 5 лет приема КОК. В то же время после их отмены риск инсульта снижается в 0,8 раза в течение каждых последующих 5 лет [16]. Также следует отметить, что риск инсульта на фоне КОК увеличивается при курении, наличии ожирения, мигрени, АГ, наследственных тромбофилий и антифосфолипидного синдрома [10].

Нестероидные противовоспалительные средства

Точные механизмы, при помощи которых НПВС могут способствовать развитию ЛИ ИИ, не совсем ясны, но, по-видимому, зависят от дозы и продолжительности терапии. НПВС блокируют циклооксигеназу (ЦОГ), что приводит к подавлению продукции простагландина E₂, ведущему к задержке жидкости, почечной недостаточности и АГ, а также простагландина I₂, ведущему к протромботическому состоянию [4, 17]. Прием НПВС является фактором риска развития лекарственно-индуцированной АГ [37, 38], а АГ — одним из главных факторов риска развития инсульта [38].

Неселективные нестероидные противовоспалительные средства

В систематическом обзоре C. Varas-Lorenzo et al. [18] риск ишемического инсульта на фоне применения диклофенака был увеличен в 1,2 раза (95% ДИ 0,99–1,45). В метаанализе S. Trelle et al. [19] (31 рандомизированное клиническое исследование (РКИ)) было показано, что долгосрочный прием всех НПВС в большей или меньшей

степени был ассоциирован с повышенной вероятностью развития ЛИ ИИ, при этом наибольший риск определялся при лечении ибупрофеном, напроксеном и диклофенаком. В крупном анализе нескольких европейских баз данных (49 170 случаев инсульта среди 4 593 778 пациентов, получавших НПВС) [8] наибольший риск развития инсульта наблюдался у пациентов, принимающих кеторолак (отношение шансов (ОШ) 1,46; 95% ДИ 1,19–1,78). Повышенные риски развития инсульта также были ассоциированы с приемом диклофенака, индометацина, рофекоксиба, ибупрофена, нимесулида и пироксикама. При этом риск ЛИ ИИ на фоне НПВС был выше у молодых пациентов, у мужчин, а также при наличии инсульта в анамнезе.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2

В большинстве работ, в которых оценивались риски инсульта на фоне применения селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), не анализировались типы инсульта (ишемический и геморрагический). Тем не менее в вышецитируемом систематическом обзоре [18] высокий риск ЛИ ИИ также был отмечен на фоне применения рофекоксиба (в настоящий момент не зарегистрирован в России). Эти данные были чуть позже подтверждены в работе F. Andersohn et al. [20], связывающих развитие инсульта с увеличением суточной дозы рофекоксиба и эторикоксиба. В метаанализе РКИ Р. Kearney et al. [21] также отмечали, что передозировка ингибиторами ЦОГ-2 может привести к развитию ЛИ ИИ. В ретроспективном анализе базы данных Veterans Affairs [22] риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда и ИИ) был выше у пациентов старше 65 лет при длительном (более 180 дней) приеме целекоксиба (отношение риска (ОР) 7,36; 95% ДИ 1,62–33,48) и рофекоксиба (ОР 13,24; 95% ДИ 2,59–67,68) по сравнению с пациентами, получавшими ибупрофен. При этом кратковременный (менее 180 дней) прием целекоксиба или рофекоксиба не был ассоциирован с увеличением сердечно-сосудистого риска.

С другой стороны, в систематическом обзоре C. Varas-Lorenzo et al. [18] не было выявлено увеличения риска инсульта на фоне применения целекоксиба.

Психоактивные вещества

Среди психоактивных веществ отмечено более частое развитие ЛИ ИИ при приеме кокаина, амфетамина и анаболических стероидов [4, 9, 11]. Хорошо известно, что употребление данных веществ увеличивает риски внутримозгового кровоизлияния у молодых пациентов [4]. Тем не менее на фоне их употребления также могут встречаться и ишемические инсульты.

Кокаин

В популяционном исследовании по типу «случай – контроль» (1 101 пациент с первым ишемическим инсультом, 1 154 участника без инсульта, возраст 15–49 лет) у лиц, употреблявших кокаин в течение последних 24 ч, риск ЛИ ИИ был увеличен в 6,4 раза (95%

ДИ 2,2–18,6) [23]. Риск ишемического инсульта также увеличивался в 1,9 раза у пациентов, употреблявших кокаин чаще одного раза в неделю.

Амфетамин

ЛИ ИИ на фоне приема амфетамина описаны в основном в сериях клинических случаев и в небольших наблюдательных исследованиях [24]. Например, в исследовании М.С. Phillips et al. (326 пациентов с ишемическим инсультом, возраст 15–56 лет, 6% употребляли амфетамин) у 9% участников (24% из которых употребляли амфетамин) отмечались ишемические инсульты в бассейнах передней и задней мозговых артерий [25].

Анаболические стероиды

Имеются публикации двух клинических случаев развития ЛИ ИИ на фоне стероидной кардиомиопатии у молодых мужчин (37 и 39 лет) без наркотической зависимости и факторов риска инсульта в анамнезе [26, 27].

Антидепрессанты

Имеются данные о ЛИ ИИ, ассоциированном с приемом СИОЗС. Так, в метаанализе когортных исследований и исследований по типу «случай – контроль» [28] у пациентов, получавших СИОЗС, риск развития ишемического инсульта был выше, чем геморрагического (относительный риск (ОР) 1,57, 95% ДИ 1,06–2,09 и ОР 1,34, 95% ДИ 1,15–1,53 соответственно). Подобное увеличение риска инсульта было также получено в исследовании по типу «случай – контроль» [29] у пациентов старше 65 лет. Кроме того, риск ЛИ ИИ был выше у пациентов, получавших СИОЗС в течение короткого периода (≤ 180 дней, ОР 2,07; 95% ДИ 1,24–3,46), по сравнению с пациентами, принимавшими СИОЗС в течение длительного срока (>180 дней, ОР 1,14; 95% ДИ 0,65–1,97).

Атипичные нейролептики

В метаанализе когортных исследований, в которые не были включены пациенты с деменцией, использование атипичных нейролептиков было ассоциировано с увеличением риска ИИ на 71%. ЛИ ИИ встречаются при использовании рисперидона, оланзапина и кветиапина, причем у пациентов как пожилого, так и среднего возраста [30–32]. Так, в исследовании по типу «случай – контроль» [31] риск ЛИ ИИ у пациентов старше 64 лет увеличивался на фоне приема рисперидона (ОШ = 3,5, 95% ДИ: 3,3–4,6) и кветиапина (ОШ = 2,7, 95% ДИ: 2,0–3,6) в течение 30 дней до инсульта, в то время как подобные ассоциации с приемом оланзапина не выявлялись. При этом риск ЛИ ИИ на фоне приема рисперидона был выше у женщин (ОШ = 3,9, 95% ДИ: 3,1–5,0), а на фоне приема кветиапина – у мужчин (ОШ = 3,2, 95% ДИ: 1,9–5,1). Кроме того, авторы выявили повышенный риск ИИ у пациентов с деменцией, получавших оланзапин. Риск кардиоваскулярных осложнений (острый коронарный синдром, сердечно-сосудистая смертность и ИИ) на фоне приема рисперидона, кветиапина и оланзапина также повышен и у пациентов среднего возраста [32].

Противоопухолевые препараты

ЛИ ИИ достаточно редко может являться осложнением химиотерапии. Так, по данным ретроспективного анализа [33], в который были включены 932 пациента с различными опухолями, частота венозных и артериальных тромбозомболических осложнений у пациентов, получающих химиотерапию на основе цисплатина, составляет 18,1%. В литературе имеется описание нескольких клинических случаев возникновения ЛИ ИИ при использовании химиотерапии на основе цисплатина (цисплатин, блеомицин и этопозид) у молодых мужчин с герминогенной опухолью яичка [34–36]. В отношении тамоксифена, используемого для лечения рака груди, данные литературы достаточно противоречивы. В одном из исследований тамоксифен не был связан с повышенным риском инсульта [39], в то время как, по данным Шведского национального регистра, риск инсульта увеличивается во время фазы активного лечения и снижается после окончания терапии [40].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Диагностика ЛИ ИИ основывается на тщательном изучении анамнеза пациента и принимаемых им препаратов, выявлении факторов риска, анализе полученных лабораторных данных и полном инструментальном обследовании в соответствии с действующими клиническими протоколами. Для выявления причинно-следственной связи между приемом ЛС/психоактивных веществ с развитием ИИ рекомендуется использовать специальные алгоритмы сбора фармакологического анамнеза [4, 41].

Тактика ведения пациентов с ЛИ ИИ практически не отличается от основных принципов лечения больных с немедикаментозными инсультами и включает в себя проведение реперфузионной и базисной терапии и дифференцированную терапию с учетом характера и патогенетического подтипа инсульта [42].

Также необходима полная отмена или существенное снижение дозы препарата, прием которого привел к ЛИ ИИ [4].

К базисной терапии относят мероприятия, направленные на нормализацию функции внешнего дыхания и оксигенации; регуляцию функции сердечно-сосудистой системы; контроль гомеостаза, водно-солевого и кислотно-щелочного баланса; мероприятия, направленные на уменьшение отека головного мозга, а также профилактику и лечение соматических осложнений [42].

ПРОФИЛАКТИКА

Наиболее эффективными мерами профилактики ЛИ ИИ являются тщательный подбор оптимальной дозы препарата, способного привести к инсульту, а также избегание одновременного назначения нескольких ЛС и резкого прекращения их приема. Развитие ЛИ ИИ можно предотвратить путем минимизации других факторов риска (АГ, гиперлипидемия, курение, наркотическая и алкогольная зависимость, сахарный диабет и др.). Важнейшим

превентивным аспектом является обучение пациентов грамотному приему ЛС, поскольку приверженность пациента к лечению лежит в основе успешной терапии большинства сердечно-сосудистых заболеваний, которые требуют от пациента длительного, осознанного и ответственного участия в лечении [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ранняя диагностика ЛИ ИИ очень важна ввиду его выраженного влияния на качество жизни

пациента. Прогноз данного заболевания сильно зависит от времени выявления и начала лечения, продолжительности и интенсивности терапии, а также исходного состояния больного. Проблема ЛИ ИИ требует осведомленности врача о ЛС, способных привести к его развитию, а также стремления к использованию оптимальной схемы фармакотерапии с учетом риска развития нежелательных лекарственных реакций.



Поступила / Received 14.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2021

Принята в печать / Accepted 01.06.2021

Список литературы

- Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global burden of stroke. *Circ. Res.* 2017;120(3):439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>.
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт. Пошаговая инструкция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/01/str.pdf?download=1>.
- Murray C.J., Vos T., Lozano R., Flaxman A.D., Michaud C., Ezzati M. et al. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4).
- Tisdale J.E., Miller D.A. (eds.). *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Xu Z., Li Y., Tang S., Huang X., Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb. Res.* 2015;136(1):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.021>.
- Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M., Heiss G., Kooperberg C., Baird A. et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289(20):2673–2684. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>.
- Bak S., Andersen M., Tsiropoulos I., García Rodríguez L.A., Hallas J., Christensen K., Gaist D. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke.* 2003;34(2):379–386. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000053029.45352.A0>.
- Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfé A., Herings R., Lucchi S. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203362>.
- Burrage D.R. Drug causes of ischaemic stroke. *Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2019;316(1):1223–1226. <https://doi.org/10.1097/FAD.0000000000000041>.
- Новосартян М.Г., Самбурава Н.В., Аничкова Е.В., Баяндурян Э.А., Андреева М.Д., Бицадзе В.О. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(1):69–79. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79>.
- Tsatsakis A., Docea A.O., Calina D., Tsarouhas K., Zamfira L.M., Mitrut R. et al. A Mechanistic and pathophysiological approach for stroke associated with drugs of abuse. *J Clin Med.* 2019;8(9):1295. <https://doi.org/10.3390/jcm8091295>.
- Bushnell C.D., Goldstein L.B. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology.* 2004;63(7):1230–1233. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000140491.54664.50>.
- Biffi A., Scotti L., Corrao G. Use of antidepressants and the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(4):487–497. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2187-x>.
- Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke.* 2018;49(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020084>.
- Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2257–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>.
- Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD011054. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310586>.
- Faneli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(6):173–182. <https://doi.org/10.1177/2042098617690485>.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Castellsague J., Pariente A., Scotti L. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(12):1225–1236. <https://doi.org/10.1002/pds.21127>.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P.M. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7086>.
- Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Stroke.* 2006;37(7):1725–1730. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226642.55207.94>.
- Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332(7553):1302–1308. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302>.
- Motsko S.P., Rascati K.L., Busti A.J., Wilson J.P., Barner J.C., Lawson K.A., Worchel J. Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Safety.* 2006;29:621–632. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629070-00007>.
- Cheng Y.C., Ryan K.A., Qadwai S.A., Shah J., Sparks M.J., Wozniak M.A. et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke.* 2016;47(4):918–922. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011417>.
- Lappin J.M., Darke S., Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(12):1079–1091. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316071>.
- Phillips M.C., Leyden J.M., Chong W.K., Kleinig T., Czupran P., Lee A. et al. Ischaemic stroke among young people aged 15 to 50 years in Adelaide, South Australia. *Med J Aust.* 2011;195(10):610–614. <https://doi.org/10.5694/mja11.10558>.
- Shamloul R.M., Aborayah A.F., Hashad A., Abd-Allah F. Anabolic steroids abuse-induced cardiomyopathy and ischaemic stroke in a young male patient. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203033. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203033>.
- Youssef M.Y., Alqallaf A., Abdella N. Anabolic androgenic steroid-induced cardiomyopathy, stroke and peripheral vascular disease. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr1220103650. <https://doi.org/10.1136/bcr.12.2010.3650>.
- Trajkova S., d'Errico A., Soffietti R., Sacerdote C., Ricceri F. Use of Antidepressants and Risk of Incident Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2019;53(3–4):142–151. <https://doi.org/10.1159/000500686>.
- Trifirò G., Dieleman J., Sen E.F., Gambassi G., Sturkenboom M.C. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(3):252–258. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dca10a>.
- Zivkovic S., Koh C.H., Kaza N., Jackson C.A. Antipsychotic drug use and risk of stroke and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2177-5>.
- Shin J.Y., Choi N.K., Jung S.Y., Lee J., Kwon J.S., Park B.J. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol.* 2013;27(7):638–644. <https://doi.org/10.1177/0269881113482530>.
- Pasternak B., Svanström H., Ranthe M.F., Melbye M., Hviid A. Atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, and risperidone and risk of acute major cardiovascular events in young and middle-aged adults: a nationwide register-based cohort study in Denmark. *CNS Drugs.* 2014;28(10):963–973. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0176-0>.
- Moore R.A., Adel N., Riedel E., Bhutani M., Feldman D.R., Tabbara N.E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with

- cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466–3473. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5669>.
34. Meattini I., Scotti V., Pescini F., Livi L., Sulprizio S., Palumbo V. et al. Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: case report and review of the literature. *J Chemother*. 2010;22(2):134–136. <https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.2.134>.
 35. Kanjanapan Y., Gilbourd D., Pranavan G. Acute ischaemic stroke following cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *BMJ Case Rep*. 2020;13(5):e235005. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235005>.
 36. Cerrud-Rodriguez R.C., Quinteros M.G., Azam M. Internal carotid artery occlusion and stroke as a complication of cisplatin-based chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumour. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017220084. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220084>.
 37. Остроумова О.Д., Куликова М.И. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. *Системные гипертензии*. 2019;16(2):32–41. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.180164>.
 38. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
 39. Ligibel J.A., O'Malley J.A., Fisher M., Daniel G.W., Winer E.P., Keating N.L. Risk of myocardial infarction, stroke, and fracture in a cohort of community-based breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):589–597. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1754-1>.
 40. Rosell J., Nordenskjöld B., Bengtsson N.O., Fornander T., Hatschek T., Lindman H. et al. Time dependent effects of adjuvant tamoxifen therapy on cerebrovascular disease: results from a randomised trial. *Br J Cancer*. 2011;104(6):899–902. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.45>.
 41. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. *Фарматека*. 2020;27(6):113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
 42. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–e99. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
 43. Lackland D.T., Rocella E.J., Deutsch A.F., Fornage M., George M.G., Howard G. et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(1):315–353. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000437068.30550.cf>.
-
- ## References
1. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global burden of stroke. *Circ. Res*. 2017;120(3):439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>.
 2. Piradov M.A., Maximova M.Yu., Tanashan M.M. *Stroke. Manual for Physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/01/str.pdf?download=1>.
 3. Murray C.J., Vos T., Lozano R., Flaxman A.D., Michaud C., Ezzati M. et al. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4).
 4. Tisdale J.E., Miller D.A. (eds.). *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
 5. Xu Z., Li Y., Tang S., Huang X., Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015;136(1):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.021>.
 6. Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M., Heiss G., Kooperberg C., Baird A. et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673–2684. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>.
 7. Bak S., Andersen M., Tsiropoulos I., García Rodríguez L.A., Hallas J., Christensen K., Gaist D. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke*. 2003;34(2):379–386. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000053029.45352.A0>.
 8. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfè A., Herings R., Lucchi S. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203362>.
 9. Burrage D.R. Drug causes of ischaemic stroke. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 2019;316(1):1223–1226. <https://doi.org/10.1097/FAD.0000000000000041>.
 10. Novosartyan M.G., Samburova N.V., Anichkova E.V., Bayanduryan E.A., Andreeva M.D., Bitsadze V.O. Combined hormonal contraceptives as a risk factor for cerebrovascular accident. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktciya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):69–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79>.
 11. Tsatsakis A., Docea A.O., Calina D., Tsarouhas K., Zamfir L.M., Mitru R. et al. A Mechanistic and pathophysiological approach for stroke associated with drugs of abuse. *J Clin Med*. 2019;8(9):1295. <https://doi.org/10.3390/jcm8091295>.
 12. Bushnell C.D., Goldstein L.B. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology*. 2004;63(7):1230–1233. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000140491.54664.50>.
 13. Biffi A., Scotti L., Corrao G. Use of antidepressants and the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(4):487–497. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2187-x>.
 14. Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke*. 2018;49(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020084>.
 15. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>.
 16. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8):CD011054. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310586>.
 17. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(6):173–182. <https://doi.org/10.1177/2042098617690485>.
 18. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Castellsague J., Pariente A., Scotti L. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(12):1225–1236. <https://doi.org/10.1002/pds.2227>.
 19. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P.M. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7086>.
 20. Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Stroke*. 2006;37(7):1725–1730. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226642.55207.94>.
 21. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302–1308. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302>.
 22. Motsko S.P., Rascati K.L., Busti A.J., Wilson J.P., Barner J.C., Lawson K.A., Worchel J. Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Safety*. 2006;29:621–632. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629070-00007>.
 23. Cheng Y.C., Ryan K.A., Qadwai S.A., Shah J., Sparks M.J., Wozniak M.A. et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2016;47(4):918–922. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011417>.
 24. Lappin J.M., Darke S., Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(12):1079–1091. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316071>.
 25. Phillips M.C., Leyden J.M., Chong W.K., Kleinig T., Czupran P., Lee A. et al. Ischaemic stroke among young people aged 15 to 50 years in Adelaide, South Australia. *Med J Aust*. 2011;195(10):610–614. <https://doi.org/10.5694/mja11.10558>.
 26. Shamloul R.M., Aborayah A.F., Hashad A., Abd-Allah F. Anabolic steroids abuse-induced cardiomyopathy and ischemic stroke in a young male patient. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013203033. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203033>.
 27. Youssef M.Y., Alqallaf A., Abdella N. Anabolic androgenic steroid-induced cardiomyopathy, stroke and peripheral vascular disease. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr1220103650. <https://doi.org/10.1136/bcr.12.2010.3650>.
 28. Trajkova S., d'Errico A., Soffietti R., Sacerdote C., Ricceri F. Use of Antidepressants and Risk of Incident Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;53(3–4):142–151. <https://doi.org/10.1159/000500686>.

29. Trifirò G., Dieleman J., Sen E.F., Gambassi G., Sturkenboom M.C. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(3):252–258. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dca10a>.
30. Zivkovic S., Koh C.H., Kaza N., Jackson C.A. Antipsychotic drug use and risk of stroke and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2177-5>.
31. Shin J.Y., Choi N.K., Jung S.Y., Lee J., Kwon J.S., Park B.J. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol.* 2013;27(7):638–644. <https://doi.org/10.1177/0269881113482530>.
32. Pasternak B., Svanström H., Ranthe M.F., Melbye M., Hviid A. Atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, and risperidone and risk of acute major cardiovascular events in young and middle-aged adults: a nationwide register-based cohort study in Denmark. *CNS Drugs.* 2014;28(10):963–973. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0176-0>.
33. Moore R.A., Adel N., Riedel E., Bhutani M., Feldman D.R., Tabbara N.E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3466–3473. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5669>.
34. Meattini I., Scotti V., Pescini F., Livi L., Sulprizio S., Palumbo V. et al. Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: case report and review of the literature. *J Chemother.* 2010;22(2):134–136. <https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.2.134>.
35. Kanjanapan Y., Gilbourd D., Pranavan G. Acute ischaemic stroke following cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *BMJ Case Rep.* 2020;13(5):e235005. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235005>.
36. Cerrud-Rodriguez R.C., Quinteros M.G., Azam M. Internal carotid artery occlusion and stroke as a complication of cisplatin-based chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumour. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017220084. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220084>.
37. Ostroumova O.D., Kulikova M.I. Drug-induced arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019;16(2):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.180164>.
38. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
39. Ligibel J.A., O'Malley J.A., Fisher M., Daniel G.W., Winer E.P., Keating N.L. Risk of myocardial infarction, stroke, and fracture in a cohort of community-based breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):589–597. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1754-1>.
40. Rosell J., Nordenskjöld B., Bengtsson N.O., Fornander T., Hatschek T., Lindman H. et al. Time dependent effects of adjuvant tamoxifen therapy on cerebrovascular disease: results from a randomised trial. *Br J Cancer.* 2011;104(6):899–902. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.45>.
41. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V. et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. Pharmacovigilance. *Farmateka.* 2020;27(6):113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/farmateka.2020.6.113-126>.
42. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46–e99. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
43. Lackland D.T., Rocella E.J., Deutsch A.F., Fornage M., George M.G., Howard G. et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(1):315–353. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000437068.30550.cf>.

Информация об авторах:

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; t.ostroumova3@gmail.com

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

Филиппова Юлия Алексеевна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; yulia.filippova.97@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana M. Ostroumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; t.ostroumova3@gmail.com

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

Yulia A. Filippova, Medical Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; yulia.filippova.97@mail.ru

Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19

Е.А. Александрова^{1✉}, dalex1970@mail.ru, Е.В. Паршина¹, И.В. Бородачева¹, А.Г. Суслов², К.М. Беляков¹, В.С. Юлин¹, С.В. Фомин¹

¹ Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

² Городская клиническая больница №39; 603028, Россия, Нижний Новгород, Московское шоссе, д. 144

Резюме

Введение. Помимо остро развивающихся проявлений, коронавирусная инфекция характеризуется длительно сохраняющимися симптомами (астения, соматические вегетативные проявления, нарушения сна и психоэмоционального фона), вопрос лечебной коррекции которых особенно актуален.

Цель исследования. Изучить психические, соматоформные и когнитивные аспекты тревожных расстройств после коронавирусной инфекции в процессе лечения тофизопамом (Грандаксин®) по 150 мг/сут.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, у которых спустя 4 нед. после окончания лечения по поводу основного заболевания были жалобы, позволяющие предполагать наличие тревожного расстройства. Для оценки уровня тревоги использовалась шкала Гамильтона. Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя 2, 4 и 6 нед. терапии.

Результаты. До начала терапии у всех больных отмечался общий высокий уровень тревоги: средний балл по HAM-A составил $31,72 \pm 2,24$ балла. При завершении терапии препаратом Грандаксин® у всех больных отмечалось снижение уровня тревоги: средний балл по HAM-A составил $12,68 \pm 2,04$ балла ($p < 0,001$). По окончании курса терапии пациенты отмечали повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания, т. е. уменьшение выраженности когнитивных расстройств, ассоциативных с тревогой, носило отчетливый характер – средний балл по субшкале «когнитивные нарушения» снизился в три раза – с $1,6 \pm 0,12$ до $0,5 \pm 0,09$ ($p < 0,001$).

Выводы. Нарушения психоэмоционального фона (чаще в виде повышения личностной тревожности), расстройства сна, вегетативные нарушения, астенический синдром весомо влияют на качество жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Необходим комплексный подход в клинической диагностике отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции и их последующая коррекция лекарственной терапией.

Ключевые слова: астения, тревога, вегетативные нарушения, расстройства сна, COVID-19, тофизопам

Для цитирования: Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Суслов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фомин С.В. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(12):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19

Ekaterina A. Alexandrova^{1✉}, dalex1970@mail.ru, Elena V. Parshina¹, Irina V. Borodacheva¹, Alexander G. Suslov², Kirill M. Belyakov¹, Vadim S. Yulin¹, Sergey V. Fomin¹

¹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

² City Clinical Hospital No. 39; 144, Moskovskoe Shosse, Nizhny Novgorod, 603028, Russia

Abstract

Introduction. In addition to acute manifestations, coronavirus infection is characterized by long-lasting symptoms: asthenia, somatic vegetative manifestations, sleep disorders and psychoemotional background, the question of therapeutic correction of which is especially relevant.

The aim of the study was to study the mental, somatoform and cognitive aspects of anxiety disorders after coronavirus infection during treatment with tofizopam (Grandaxin®) at 150 mg / day.

Materials and methods. The study involved patients who had a new coronavirus infection, who 4 weeks after the end of treatment for the underlying disease had complaints that suggest the presence of an anxiety disorder. The Hamilton scale was used to assess the level of anxiety. The patients were examined before the start of treatment, after 2, 4 and 6 weeks of therapy.

Results. Prior to the start of therapy, all patients had an overall high level of anxiety: the average HAM-A score was 31.72 ± 2.24 points. At the end of Grandaxin® therapy, all patients showed a decrease in the level of anxiety: the average score for HAM-A was 12.68 ± 2.04 points ($p < 0.001$). At the end of the course of therapy, patients noted an increase in mental performance, improved memory and attention, that is, a decrease in the severity of cognitive disorders associated with anxiety was

distinct – the average score on the “cognitive disorders” subscale decreased three times – from 1.6 ± 0.12 to 0.5 ± 0.09 ($p < 0.001$). **Conclusions.** Disorders of the psychoemotional background (more often in the form of increased personal anxiety), sleep disorders, autonomic disorders, asthenic syndrome significantly affect the quality of life of patients who have suffered a new coronavirus infection. A comprehensive approach is needed in the clinical diagnosis of the long-term consequences of a new coronavirus infection and their subsequent correction with drug therapy.

Key words: asthenia, anxiety, autonomic disorders, sleep disorders, COVID-19, tofisopam

For citation: Aleksandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Suslov A.G., Belyakov K.M., Yulin V.S., Fomin S.V. Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (“Coronavirus disease 2019”).

Актуальность изучения неврологических последствий новой коронавирусной инфекции обусловлена значительным влиянием перенесенной инфекции на качество жизни пациентов. Кроме того, в настоящее время требует дополнительного изучения вопрос клинической значимости отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции, а также принципов их медикаментозной коррекции.

Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) вызвала беспрецедентную заболеваемость и смертность во всем мире. По окончании пикового периода пандемии медицинские услуги сосредоточены на планировании программ реабилитации. По данным зарубежных авторов, «постострый COVID» характеризуется стойкими симптомами через 3 нед. после заражения COVID-19, а «хронический COVID» – симптомами, продолжающимися более 12 нед. [1, 2].

Среди итальянцев через 2 мес. после стационарного лечения 53% пациентов отмечали усталость, 43% – одышку и у 22% сохранялась боль в груди. В ряде других исследований сообщается, что через 4–8 нед. постоянная усталость присутствует более чем у 2/3 перенесших коронавирусную инфекцию, за ней следует одышка и симптомы посттравматического стрессового расстройства [3].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), диагностическими критериями генерализованного тревожного расстройства (F41.1) являются соматические (вегетативные) проявления, представленные целым спектром жизненно важных для пациента расстройств: сердечно-сосудистых, дыхательных, неврологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, терморегуляторных, двигательных [4].

Известно, что в патогенезе психовегетативных нарушений важную роль играют дисфункции ряда систем головного мозга: лимбической системы, ретикулярной формации ствола мозга, гиперчувствительность центральных структур к вегетативной афферентации.

Инфекция COVID-19 влияет на вегетативную нервную систему, причем как непосредственный фактор, повреждающий ее структуры, так и за счет запуска стресс-реализующих механизмов и провокации посттравматического стрессового расстройства [5]. Известно, что «цитокиновый шторм» при COVID-19 связан с активацией симпатической нервной системы, что в числе прочих механизмов способствует высвобождению провоспалительных цитокинов. В то же время стимуляция блуждающего нерва приводит к противовоспалительному ответу (снижение уровня ФНО- α), что указывает на возможные терапевтические мишени при дисфункции вегетативной нервной системе [6, 7].

Вегетативная дисфункция, связанная с COVID-19, может быть опосредована самим вирусом. Описаны иммуноопосредованные неврологические синдромы [8].

Также хорошо известно, что вегетативные расстройства, такие как ортостатическая гипотензия и постуральная тахикардия, связаны с аутоантителами [9].

Так, α -/ β -адренорецепторы и мускариновые рецепторы могут стимулироваться специфическими аутоантителами [10]. Таким образом, может иметь значение аутоиммунный механизм развития нейровегетативных нарушений [3].

Обсуждаются несколько путей проникновения коронавируса в вегетативные центры: переход из полости носоглотки в обонятельную луковицу и далее в ствол мозга и другие образования ЦНС посредством транссинаптической миграции. Гематогенный путь, при котором реализуются механизмы как с повреждением гематоэнцефалического барьера, так и без. Существует механизм проникновения вируса через блуждающий нерв за счет выраженного нейротропизма SARS-CoV-2 [11].

Даже после разрешения острого периода коронавирусной инфекции у пациентов сохраняется множество длительно текущих симптомов. Большая часть пациентов (до 53,1%) испытывают умственную и физическую усталость [12–16] и имеют дизэксективный синдром, в основном связанный с дефицитом внимания и сниженным когнитивным контролем [17, 18].

ГАМК (γ -аминомасляная кислота) является основным тормозным нейротрансмиттером в нервной системе человека и играет ключевую роль почти во всех нейронах, кодирующих и обрабатывающих информацию в головном

мозге. SIC1 (кратковременное внутрикортикальное торможение) и LIC1 (длительное внутрикортикальное торможение) у пациентов с лобно-височной деменцией нарушены, что проявляется исполнительной дисфункцией [15]. Различные когнитивные способности, в основном исполнительные функции, чувствительны к концентрациям церебральной ГАМК в лобной коре [19, 20]. Нарушение ГАМК-ергической корковой активности может лежать в основе дизэксективного синдрома, общего для всех пациентов независимо от типа начального неврологического осложнения. Транскраниальная магнитная стимуляция подтверждает снижение ГАМК-ергической активности в M1 (первичной моторной коре) у пациентов, перенесших COVID-19 с сопутствующими неврологическими осложнениями и длительной астенией. Таким образом, недостаточность ГАМК-ергической трансмиссии у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, носит органический характер [21].

Снижение уровня ГАМК в головном мозге у больных с коронавирусной инфекцией обусловлено воздействием цитокинов – проникновение провоспалительных цитокинов с периферии в ЦНС или избыточное производство цитокинов активированной микроглией. Механизм может быть представлен следующим образом: попадание вируса в центральную нервную систему приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β), оксида азота, простагландина E2 и свободных радикалов. Данные субстанции усугубляют апоптоз и нейрональный некроз в центральной нервной системе, особенно в различных частях гиппокампа, оказывая значительное влияние в эпилептическом патогенезе. Они увеличивают уровень глутамата и уменьшают ГАМК в коре головного мозга и гиппокампе.

IL-1 β , который экспрессируется в активной микроглии и астроцитах, производит самую высокую концентрацию глутамата в синапсах, и увеличение высвобождения глутамата из астроцитов или уменьшение реабсорбции глутамата может привести к повышенной возбудимости нейронов, что, в свою очередь, приводит к истощению ГАМК.

TNF- α – еще один провоспалительный цитокин, высвобождаемый из активной микроглии и астроцитов. TNF- α увеличивает высвобождение глутамата из глии и регулирует рецепторы AMPA [22]. Гиперактивные рецепторы AMPA поглощают слишком много ионов кальция и вызывают нейрональную токсичность. Через механизм эндоцитоза TNF- α не только увеличивает количество рецепторов глутамата, но также уменьшает количество рецепторов ГАМК, тем самым увеличивая возбудимость нейронов.

IL-6 – другой провоспалительный цитокин, обычно обнаруживаемый в небольших количествах в нормальной центральной нервной системе. Однако стимуляция астроцитов и микроглии может привести к увеличению выработки IL-6. Другие цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и IL-17, усиливают и увеличивают продукцию IL-6. Исследования показали, что IL-6 снижает долгосрочную потенцию (ДП) и нейрогенез гиппокампа [23].

В эксперименте было показано, что применение ГАМК предотвращает тяжелые исходы коронавирусной инфекции [24].

Обоснованием исследования влияния тофизопама (Грандаксин®) на различные аспекты тревожных нарушений после коронавирусной инфекции является то, что бензодиазепины, в частности лоразепам, применялся даже для купирования проявлений делирия у больных с коронавирусной инфекцией в острый период, и он вошел в клинические рекомендации. Было показано, что для пациентов с COVID-19 и тяжелым возбуждением использование лоразепама в сочетании с антипсихотическими средствами может способствовать усилению седативного эффекта и снижению риска экстрапирамидных симптомов [25].

В качестве анксиолитической терапии широко используются препараты бензодиазепинового ряда (феназепам, алпразолам, лоразепам и др.). Это обусловлено способностью бензодиазепиновых анксиолитиков потенцировать действие ГАМК благодаря аллостерическому модулированию ГАМК-ионофорного комплекса. Препараты бензодиазепинового ряда обладают широким спектром действия, включая анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий и мягкий анальгетический эффекты [26, 27].

В то же время для транквилизаторов бензодиазепинового ряда характерны такие побочные эффекты, как чрезмерная седация, нарушение координации, внимания, мышечная слабость, поведенческое дезингибирование, нарушения когнитивных функций (КФ), привыкание и синдром отмены при длительном приеме. Актуальной задачей является поиск лекарственных средств, не отличающихся по эффективности от бензодиазепиновых анксиолитиков, но при этом лишенных их недостатков [27].

ГРАНДАКСИН® (ТОФИЗОПАМ): МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ

Грандаксин® (тофизопам), выпускаемый фирмой «Эгис», активно применяется во всем мире уже более 20 лет и хорошо известен в России.

Основной особенностью группы препаратов, к которой относится Грандаксин® (тофизопам), является место расположения нитрогенной группы. Если у традиционных бензодиазепинов нитрогенная группа находится в положении 1–4, то у Грандаксина и подобных лекарств она расположена в положении 2–3, в связи с чем их обычно обозначают как 2–3-бензодиазепины.

Благодаря специфике своего строения, по своим свойствам препарат существенно отличается от «классических» бензодиазепинов. Его вегетокорректирующие и анксиолитические эффекты, не сопровождающиеся седативными и миорелаксирующими, позволили найти широкое применение при клинически выраженных проявлениях тревоги в рамках хорошо изученных психогенных психических заболеваний, психопатий, патохарактерологических развитий личности.

Показаниями к применению препарата Грандаксин® (тофизопам) являются: лечение психических (невротических) и психосоматических расстройств, сопровождающихся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением; алкогольный абстинентный синдром.

Грандаксин® (тофизопам) сегодня входит в ряд стандартов первичной медико-санитарной и специализированной помощи, например при абстинентном, амнестическом состояниях и при острой интоксикации, вызванных употреблением психоактивных веществ [28].

Использование шкал и опросников позволяет выявить тревожные расстройства даже у тех больных, которые не предъявляют самостоятельных жалоб на психический дискомфорт. В диагностике тревожных расстройств хорошо зарекомендовала себя шкала Гамильтона, которая позволяет обнаружить не только собственно аффективные, но и психосоматические нарушения [29].

Цель исследования: изучение психических, соматоформных и когнитивных аспектов тревожных расстройств после коронавирусной инфекции в процессе лечения Грандаксином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования выполнялись на базе ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко. В исследовании участвовали 30 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, у которых спустя 4 нед. после окончания лечения по поводу основного заболевания были жалобы, позволяющие предполагать наличие у таких пациентов тревожного расстройства.

Работа носила характер открытого проспективного наблюдательного исследования. Дизайн исследования предполагал включение в группу мужчин и женщин в возрасте от 18 до 62 лет, с сопровождавшимся тревожным расстройством (ТР), с уровнем тревоги не менее 17 баллов по шкале Гамильтона. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Во время наблюдения и за 3 мес. до включения в исследование пациенты не получали вегетотропные и психотропные препараты. Грандаксин назначался в суточной дозе 150 мг, разделенной на 2 приема, в течение 6 нед. Уровень тревоги оценивался по шкале Гамильтона. Шкала тревоги Гамильтона (HAM-A – Hamilton Anxiety Scale) – это клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожного расстройства пациента, состоящая из 14 показателей, каждый из которых определяется рядом симптомов – тревожное настроение, напряжение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, депрессивное настроение, соматические мышечные симптомы, соматические сенсорные симптомы, сердечно-сосудистые, респираторные, гастроинтестинальные, мочеполовые и вегетативные симптомы, поведение при осмотре.

В шкале тревоги Гамильтона каждый показатель оценивался по 5-балльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (тяже-

лый). Заполнение HAM-A происходило в процессе структурированного интервью с больным, во время которого шел сбор анамнеза, и одновременно проводилось наблюдение за поведением и другими невербальными проявлениями исследуемых психоэмоциональных нарушений. Самим пациентам шкала не предъявлялась, прямые вопросы не задавались. Для получения общего балла, отражающего уровень тяжести тревожного расстройства, проводилось сложение баллов по всем пунктам. Кроме того, отдельно оценивались первые 6 пунктов шкалы как проявления тревоги в психической сфере, а остальные 8 – как проявления тревоги в соматической сфере. Динамика каждого из показателей субшкалы в процессе терапии анализировалась отдельно.

Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя 2, 4 и 6 нед. терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ EXCEL и SPSS. Для характеристики полученных данных использовались критерии описательной статистики: среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение. Проводилась оценка различия средних для двух групп с применением критерия Вилкоксона. Различие считалось статистически достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка влияния препарата Грандаксин® на психические и соматические проявления тревоги в процессе реабилитации у больных после новой коронавирусной инфекции проводилась с помощью HAM-A. До начала терапии препаратом Грандаксин® у всех больных отмечался общий высокий уровень тревоги: средний балл по HAM-A составил $31,72 \pm 3,2$ балла. Спустя 2 нед. уровень тревоги снизился на 18% и составил $25,88 \pm 2,4$. После 4 нед. приема средний балл по HAM-A составил $19,68 \pm 2,7$, что на 37% меньше исходного. По окончании 6 нед. терапии препаратом Грандаксин® у всех больных отмечалось снижение уровня тревоги: средний балл по HAM-A составил $12,68 \pm 2,04$ балла ($p < 0,001$).

Отчетливый положительный эффект терапии препаратом Грандаксин® был получен в отношении психических проявлений тревоги по пунктам 1–6 HAM-A.

До начала терапии выявлялись жалобы на повышенную, по сравнению с уровнем до заболевания, озабоченность и связанную с этим невозможность сконцентрироваться на выполнении повседневных дел и трудовых навыков, излишнюю акцентированность на просмотре новостей, связанных с новой коронавирусной инфекцией, с одной стороны, и отчетливое понимание повышения уровня тревожности при столкновении с «плохими новостями». При этом пациенты проявляют излишнюю тревожность при известии о заболевании друзей, знакомых и родственников. Сами пациенты и их близкие отмечали, что даже после выздоровления респондента пациенты беспокоили своих близких необоснованными звонками на мобильный телефон, чтобы рассказать о своих жалобах и переживаниях, связанных с перенесенным заболе-

ванием, в т. ч. в рабочее время абонента, чего никогда не делали до болезни, сдавали необоснованно большое количество анализов, наряду с предписанными врачом лекарствами, пытались заниматься самолечением в интернете. Все это значительно влияло на качество жизни не только больного, но и его семьи. Внутренняя напряженность проявлялась ожиданием плохих новостей, в т. ч. даже до уровня панических атак, если пациенты не могли вовремя, на их взгляд, связаться с перенесшим аналогичное заболевание родственником или другом. Типичны были высокая раздражительность пациентов, тревожность и беспокойство при общении с врачом, часто пациенты пытались обвинить врача в том, что он «не понимает, через что пациенту пришлось пройти». Страхи носили как обоснованный характер – получить осложнения после заболевания, страхи за жизнь друзей, близких и знакомых, так и необоснованные – «задохнуться во сне и умереть», «я чувствую, что у меня может внезапно остановиться сердце» при нормальных результатах ЭКГ и ЭхоКС». Несмотря на обоснованность или необоснованность страхов, в каждом из этих случаев отмечались поведенческие нарушения, которые приводили к тому, что привычный порядок жизни и качество жизни пациентов были нарушены. В частности, сами пациенты без оснований звонили на «горячую линию» по коронавирусу, рассказывали о своих слишком эмоциональных сообщениях в социальных сетях, впоследствии высказывали сожаление о своей несдержанности. Также пациенты многократно проводили уборку в квартире, в т. ч. необоснованно часто, многократно, с использованием дезинфицирующих средств, протирали ручки и рабочие поверхности, даже если к этим поверхностям никто не прикасался, что ранее пациенты не делали.

Для депрессивных нарушений были характерны угнетенное настроение, ангедония, потеря интереса к прежним увлечениям, ранние пробуждения, подавленность в сочетании со стремлением к изучению новостей, связанных с коронавирусной инфекцией. Типичным проявлением депрессивных нарушений было суточное колебание состояния с угнетением в вечерние часы.

К концу 6-й нед. применения транквилизирующей терапии у всех пациентов отмечалась нормализация уровня тревоги: средний балл – $12,68 \pm 2,0$ ($p < 0,001$). В ходе терапии у большинства больных значительно уменьшились тревожность и озабоченность, перестали беспокоить «плохие предчувствия». Значительная положительная динамика отмечалась уже к концу 2-й нед. от начала терапии препаратом Грандаксин® – показатель «тревожное настроение» снизился до $1,88 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), а спустя 4 нед. терапии составил $1,2 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), что на 53% меньше исходного уровня. К концу 6-й нед. «тревожное настроение» значительно редуцировалось – с $2,6 \pm 0,5$ до $0,48 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$). Показатель «внутренняя напряженность» постепенно снижался на протяжении терапии, после 2 нед. до $2,04 \pm 0,17$ ($p < 0,001$), после 4 нед. до $1,36 \pm 0,16$ ($p < 0,001$). А в итоге к концу 6-й нед. терапии препаратом Грандаксин® снизился в 3,5 раза – с $2,6 \pm 0,09$ до $0,77 \pm 0,08$ балла

($p < 0,001$). Практически исчезли немотивированные страхи с $2,00 \pm 0,12$ до $0,63 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$). Степень выраженности показателя субшкалы «депрессивное нарушение» уменьшилась на 45% после 4 нед. и составила $1,32 \pm 0,15$ ($p < 0,001$), а к концу 6-й нед. от начала терапии уменьшилась с $2,43 \pm 0,09$ до $0,9 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$).

До начала терапии препаратом Грандаксин® у большинства больных – 19 из 30 (63%) наблюдались выраженные нарушения сна, проявляющиеся в затруднениях засыпания, нарушениях поддержания сна, частых пробуждениях, поверхностном сне, чувстве неудовлетворенности сном. К концу 2-й нед. терапии препаратом Грандаксин® выраженность инсомнии уменьшилась у половины больных, однако это касалось наиболее тяжелых нарушений сна. При нарушениях сна средней выраженности положительной динамики в этой группе больных в течение двухнедельного курса достичь не удалось. К концу 4-й нед. после начала терапии только у 37% (11) пациентов нарушения сна носили умеренный характер, у оставшихся расстройства сна были средней степени тяжести. Показатели субшкалы «инсомния» имели выраженную динамику с последовательным уменьшением значений с $2,76 \pm 0,4$ в начале терапии, $2,04 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) спустя 2 нед., $1,6 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) после 4 нед. и достигли $0,92 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) при завершении терапии препаратом Грандаксин®. Степень выраженности инсомнии в течение 6 нед. терапии уменьшилась с $2,76 \pm 0,4$ до $0,92 \pm 0,4$ балла ($p < 0,001$). Нормализацию структуры и качества сна к концу 6-й нед. от начала лечения отмечали 10% больных (3 человека), еще у 10% нарушения сна оставались на уровне средней тяжести. У большинства больных не удалось достичь качества сна как до коронавирусной инфекции, однако у пациентов появилось чувство удовлетворенности сном, исчезло нарушение поддержания сна, восстановился утренний сон, хотя и сохранялось затруднение засыпания.

Депрессивные и фобические нарушения были наиболее стойкими в структуре психических расстройств, ассоциированных с тревогой. Двухнедельного курса терапии оказалось недостаточно, нормализация этих показателей у большинства пациентов отмечалась только к концу четвертой недели от начала лечения, а полностью за 5-недельный курс лечения они исчезли только у 27% больных (11 пациентов). В то же время следует отметить, что уровень фобических реакций у оставшихся пациентов уже не влиял на качество жизни и поведение обследуемых. Данные страхи носили уже конструктивный характер, хотя и проявлялись беспокойством за жизнь и здоровье близких, отмечались призывами соблюдать меры предосторожности и вакцинироваться, в отношении самих пациентов – меры профилактики и следования принципам ЗОЖ. Также можно говорить об улучшении настроения, исчезновении подавленности, восстановлении утреннего сна, исчезновении суточных колебаний настроения.

Положительный эффект препарата Грандаксин® проявился также в уменьшении выраженности когнитивных нарушений (КН), ассоциированных с тревогой по суб-

шкале «КН». До начала лечения больные преимущественно жаловались на нарушения в рамках нейродинамических расстройств – невозможности сосредоточиться на работе, нарушении удержания произвольного внимания, нарушении переключаемости с одного вида деятельности на другой, быстрой утомляемости при интеллектуальных нагрузках. КН носили выраженный характер до начала лечения только у 3 пациентов из 30 (10%), однако их характер был наиболее стойким. Только у 7 пациентов спустя 2 нед. отмечалось повышение умственной работоспособности, улучшение когнитивных функций – средний балл по субшкале «когнитивные нарушения» снизился с $1,6 \pm 0,12$ до $1,2 \pm 0,11$ ($p > 0,05$). Спустя 4 нед. улучшение отмечалось у 12 пациентов, средний балл снизился с $1,6 \pm 0,12$ до $1,03 \pm 0,09$ ($p > 0,05$). После окончания курса терапии пациенты отмечали повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания, т. е. уменьшение ассоциативных с тревогой когнитивных расстройств носило отчетливый характер – средний балл снизился на 78% – с $1,64 \pm 0,12$ до $0,36 \pm 0,09$ ($p < 0,001$).

Был также выявлен положительный эффект препарата Грандаксин® в отношении реабилитации соматоформных расстройств, ассоциированных с аффективными нарушениями у больных с постковидной астенией.

Соматические мышечные расстройства были представлены болевым синдромом, мышечно-тоническими нарушениями, фибромиалгическими проявлениями, мышечными подергиваниями. Стоит отметить, что болевые ощущения были ассоциированы с невротическим состоянием и тревожностью. Данные проявления до начала лечения были выраженными у половины пациентов. У остальных 15 человек мышечные проявления были средней тяжести. Отсутствие мышечных нарушений либо нарушения легкой степени не отмечались ни в одном случае. Чувствительные расстройства представлены сенестопатиями, цефалгией, синдромом беспокойных ног, парестезиями.

Уже к концу 2-й нед. выраженность соматических мышечных нарушений уменьшилась на 30% с $2,53 \pm 0,09$ до $1,77 \pm 0,09$, а к концу 6-й нед. мышечные симптомы снизились в 2,5 раза – с $2,53 \pm 0,09$ до $1,13 \pm 0,06$ балла ($p < 0,001$). В отличие от мышечных расстройств, сенсорные нарушения хуже поддавались коррекции. Так, несмотря на исходную меньшую их выраженность, к концу 2-й нед. лечения их проявления уменьшились только на 17% – с $2,23 \pm 0,1$ до $1,86 \pm 0,1$ балла ($p > 0,05$), спустя 4 нед. показатель составил $1,44 \pm 0,15$ ($p < 0,001$), а к концу 6-й нед. их интенсивность снизилась более чем в 2 раза – с $2,23 \pm 0,09$ до $0,97 \pm$

$0,11$ балла ($p < 0,001$). В отличие от мышечно-тонических нарушений, сенсорные расстройства полностью купировались у 6 пациентов (20%) (рис. 1).

Транквилизаторы, в отличие от антидепрессантов или противосудорожных препаратов, не позиционируются как классические ко-анальгетики либо препараты, модулирующие ноцицепцию [30]. Анальгезирующий эффект бензодиазепинов имеет дозозависимый эффект и не связан с опиоидной системой [31].

Доказано потенцирующее действие бензодиазепинов при применении НПВП [32]. Имеются данные о более высокой эффективности сочетанной терапии мигрени с применением бензодиазепинов по сравнению с монотерапией с применением НПВП [33]. Обсуждается роль бензодиазепинового рецептора ГАМК нитроксидагической системы в реализации анальгезирующего эффекта бензодиазепинов [34, 35].

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в рамках соматоформной вегетативной дисфункции до начала терапии препаратом Грандаксин® проявлялись тахикардией, сердцебиениями, ощущением перебоев в работе сердца, чувством пульсации сосудов, лабильностью артериального давления. Динамика показателей субшкалы «сердечно-сосудистые симптомы» не была столь отчетливой. Так, к концу 2-й нед. терапии показатель составил $2,08 \pm 0,6$ ($p > 0,05$), а после 4 нед. терапии $1,52 \pm 0,7$ ($p > 0,05$). Однако по окончании терапии частота сердечно-сосудистых расстройств снизилась в 2 раза – с $2,17 \pm 0,11$ до $1,06 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$). Отмечалось уменьшение частоты сердцебиений, неприятных ощущений в грудной клетке, приступов одышки и «нехватки воздуха». Однако только у 3 пациентов сердечно-сосудистые нарушения полностью купировались. По окончании курса терапии препаратом Грандаксин® у боль-

● **Рисунок 1.** Динамика соматических проявлений тревоги в процессе лечения препаратом Грандаксин®
● **Figure 1.** Dynamics of somatic symptoms of anxiety during treatment with Grandaxin®



шинства больных сохранялась склонность к тахикардии и нестабильность артериального давления при уменьшении субъективных кардиальных симптомов и уменьшении их эмоциональной окрашенности.

SARS-CoV-2 возникает как тромботическое и сосудистое заболевание, нацеленное на эндотелиальные клетки по всему телу, и особенно проявляется у пациентов с сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями, в частности гипертонией, с сопутствующей эндотелиальной дисфункцией.

Признаком эндотелиальной дисфункции и тромботических событий является подавление эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с сопутствующим дефицитом оксида азота. В здоровых сосудах эндотелий выделяет сосудорасширяющий и антитромботический фактор, оксид азота. В то время как в поврежденных сосудах этот процесс нарушается, что способствует гипертонии и тромбообразованию. Восстановление оксида азота, независимо от eNOS, может противодействовать эндотелииту и способствовать расширению сосудов легких, антитромботическому и прямому противовирусному действию. Что касается последнего, то оксид азота, как сообщается, препятствует взаимодействию между вирусным S-белком коронавируса и ему родственным рецептором хозяина, ACE-2. Опосредованное оксидом азота S-нитрозилирование вирусных цистеиновых протеаз и сериновой протеазы хозяина, TMPRSS2, которые имеют решающее значение для проникновения вируса в клетку, по-видимому, чувствительно к оксиду азота [36].

Терапевтические возможности оксида азота обсуждаются в ряде исследований [37–39]. Возможное положительное влияние препарата Грандаксин® можно объяснить не только его положительным вегетотропным влиянием, связанным с улучшением метаболизма ГАМК, но и положительным влиянием на нитроксидергическую систему. В то же время следует отметить, что кардиальные симптомы рассматривались нами в контексте исключительно тревожных расстройств, в рамках вегетативной дисфункции, и состояние сердечно-сосудистой системы после коронавирусной инфекции требует дальнейшего изучения.

Дыхательные симптомы в виде чувства невозможности «дышать полной грудью», чувства нехватки воздуха, боязни «задохнуться», особенно «во сне», изменения ритма и частоты дыхания при эмоциональном напряжении отмечались у всех пациентов, даже при рентгенологическом разрешении пневмонии. Они носили стойкий характер. Спустя две недели от начала терапии препаратом Грандаксин® их выраженность уменьшилась незначительно, с $1,8 \pm 0,11$ до $1,6 \pm 0,11$ балла ($p > 0,05$). На треть показатель уменьшился к концу 4-й нед. терапии и составил $1,2 \pm 0,12$ ($p > 0,05$). Выраженность субъективных дыхательных симптомов к концу курса терапии препаратом Грандаксин® уменьшилась в 2 раза с $1,8 \pm 0,11$ до $0,9 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$), что подчеркивает необходимость применения противотревожной терапии в комплексном лечении постковидных дыхательных нарушений. Значимым для пациентов было исчезновение чувства

неудовлетворенности вдохом и чувства нехватки воздуха, восстановление нормальной реакции дыхательной системы на стрессовые воздействия. Трое пациентов отказались от идеи покупки домашнего пульсоксиметра.

Соматоформные расстройства в виде желудочно-кишечных нарушений у больных с тревожными расстройствами после перенесенной коронавирусной инфекции проявлялись такими симптомами, как отсутствие аппетита, затруднение при глотании, чувством вздутия и болью в животе, дискомфортом в животе, тошнотой и рвотой при психоэмоциональном напряжении и стрессе, послаблении стула или, напротив, запорами, несмотря на проведенный всем пациентам в рамках лечения дисбиоза курс пре- и пробиотиков в период, предшествующий назначению препарата Грандаксин®. Следует отметить стойкость желудочно-кишечных нарушений. Желудочно-кишечные расстройства уменьшились к окончанию 2-й нед. лечения только на 12% – с $1,97 \pm 0,1$ до $1,73 \pm 0,1$ баллов ($p > 0,05$), спустя 4 нед. составили $1,36 \pm 0,15$ ($p > 0,05$), однако к концу 6-й нед. терапии препаратом Грандаксин® их выраженность уменьшилась почти в 2 раза – с $1,97 \pm 0,1$ до $1,06 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$). Больные отмечали повышение аппетита, нормализацию стула. Наблюдалось снижение дискомфорта при глотании и прохождении пищевого комка по пищеводу, уменьшение количества эпизодов вздутия живота, исчезли тошнота и рвота при психоэмоциональном напряжении. Возможно, эффект препарата Грандаксин® на желудочно-кишечные соматоформные нарушения связан с положительным влиянием на ГАМК-ергические структуры и нормализацией нарушенной парасимпатической иннервацией ЖКТ.

Урогенитальные расстройства, ассоциированные с тревогой у больных после коронавирусной инфекции, были представлены разными симптомами, не связанными с воспалительными заболеваниями мочевого пузыря, почек и половых органов. К концу курса терапии у пациентов отмечались нормализация функции мочеиспускания, уменьшение выраженности предменструального синдрома. Выраженность урогенитальной симптоматики удалось значительно купировать к окончанию 4-й нед. терапии – показатель «урогенитальные расстройства» снизился на 33% – с $2,13 \pm 0,11$ до $1,43 \pm 0,12$ балла ($p < 0,001$), а к концу 6-й нед. этот показатель уменьшился в 2 раза – с $2,13 \pm 0,11$ до $1,06 \pm 0,11$ балла ($p < 0,001$).

Вегетативные нарушения до начала лечения препаратом Грандаксин® были преимущественно представлены терморегуляционными нарушениями, плохой переносимостью жары и холода, наличием «приливов», ознобом. После курса лечения препаратом Грандаксин® наиболее важным для пациентов было исчезновение субъективного проявления «озноба», а также жара. Пациенты перестали в течение дня многократно проводить термометрию. Выраженность вегетативных расстройств прогрессивно снижалась сначала до $2 \pm 0,5$ ($p > 0,05$) после 2 нед., а спустя 4 нед. до $1,56 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Максимальное снижение выраженности вегетативных расстройств отмечено к концу

6-й нед.: так, показатель данной субшкалы уменьшился более чем в 2 раза – с $2,4 \pm 0,11$ до $1,1 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$).

После курса терапии препаратом Грандаксин® нормализовалось поведение пациента во время обследования – исчезли беспокойство, суетливость, раздражительность – средний балл по подпункту «поведение во время обследования» уменьшался с $2,47 \pm 0,09$ до $1,68 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) после 4 нед. терапии и достиг минимума спустя 6 нед., составив $1,03 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$) (рис. 2).

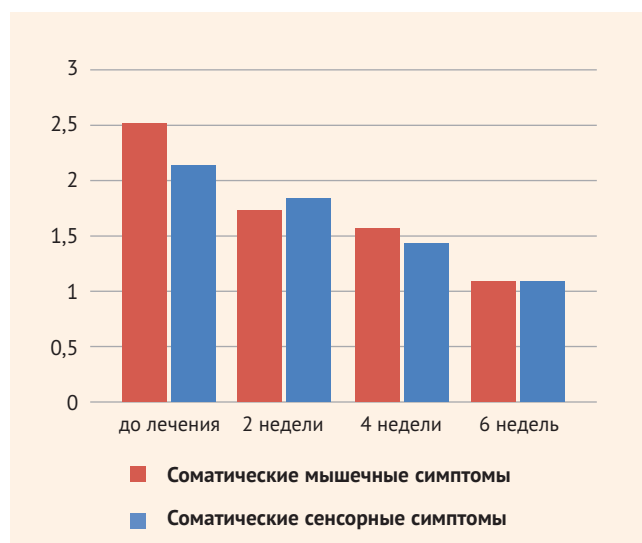
ВЫВОДЫ

В результате оценки качества жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, несмотря на отсутствие признаков нетрудоспособности, у респондентов развиваются нарушения психоэмоционального фона (чаще в виде повышения личностной тревожности), расстройства сна, вегетативные нарушения, астенический синдром.

Данные симптомы являются значимыми для респондентов и весомо влияют на качество их жизни, поэтому необходим комплексный подход не только в клинической диагностике отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции, но и их коррекции лекарственной терапией. Противотревожная, ГАМК-ергическая терапия может быть полезна для купирования не только психических, но и соматических проявлений тревоги,

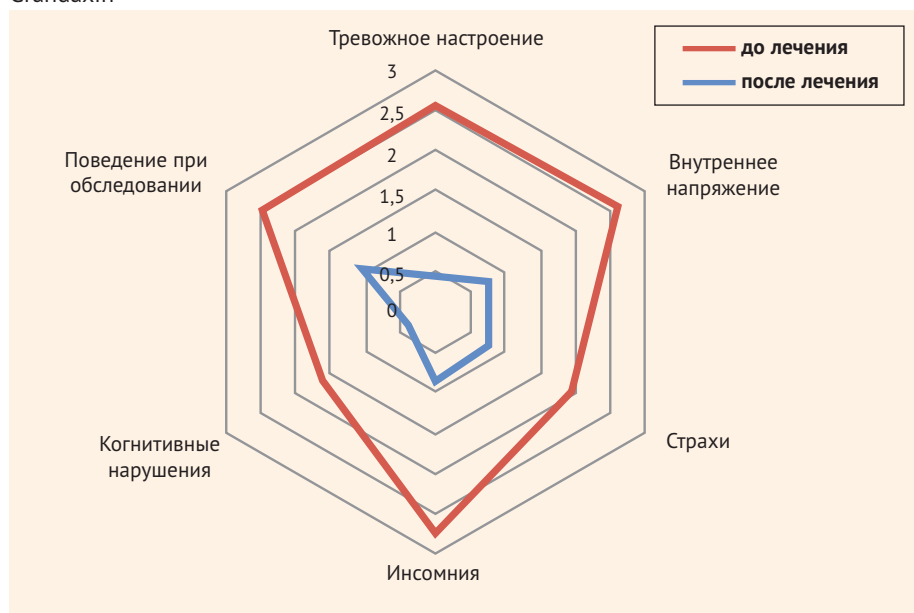
● **Рисунок 3.** Динамика алгических проявлений тревоги в процессе терапии препаратом Грандаксин®

● **Figure 3.** Dynamics of algic symptoms of anxiety during treatment with Grandaxin®



● **Рисунок 2.** Динамика психических проявлений тревоги в процессе лечения препаратом Грандаксин®

● **Figure 2.** Dynamics of psychiatric symptoms of anxiety during treatment with Grandaxin®



а действие препарата Грандаксин® как ко-анальгетика может иметь положительное воздействие на уменьшение болевого синдрома.

Боль является ведущим проявлением коронавирусной инфекции [12, 40]. Соматические мышечные расстройства были представлены болевым синдромом, мышечно-тоническими нарушениями, фибромиалгическими проявлениями, мышечными подергиваниями. Выраженными эти проявления до начала лечения были у половины пациентов. У остальных 15 человек мышечные проявления носили умеренный характер. Отсутствие мышечных нарушений либо нарушения легкой степени не отмечались ни в одном случае. Уже к концу 2-й нед. терапии препаратом Грандаксин® выраженность соматических мышечных нарушений уменьшилась на 30% с $2,53 \pm 0,09$ до $1,77 \pm 0,09$, а к концу 6-й нед. мышечные симптомы снизились в 2,5 раза – с $2,53 \pm 0,09$ до $1,13 \pm 0,06$ балла ($p < 0,001$) (рис. 3).

В отличие от мышечных расстройств, сенсорные нарушения исходно хуже поддавались коррекции. Несмотря на исходную меньшую их выраженность, к концу 2-й нед. лечения их проявления уменьшились только на 17% – с $2,23 \pm 0,1$ до $1,86 \pm 0,1$ балла ($p > 0,05$). К концу 6-й нед. их интенсивность снизилась более чем в 2 раза – с $2,23 \pm 0,09$ до $0,97 \pm 0,11$ балла ($p < 0,001$). В отличие от мышечно-тонических нарушений, сенсорные расстройства полностью купировались у 6 пациентов (20%).

Таким образом, коррекция проявлений тревоги препаратом Грандаксин® приводит к значительному повышению качества жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Поступила / Received 20.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 06.07.2021
Принята в печать / Accepted 09.07.2021

- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMI*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- Chan A.T., Drew D.A., Nguyen L.H., Joshi A.D., Ma W., Guo C.G. et al. COPE Consortium. The COReonavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A Call to Action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1283–1289. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0606>.
- Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
- Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B., Monahan P.O., Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):317–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>.
- Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):299–315. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>.
- Fudim M., Qadri Y.J., Ghadimi K., MacLeod D.B., Molinger J., Piccini J.P. et al. Implications for Neuromodulation Therapy to Control Inflammation and Related Organ Dysfunction in COVID-19. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(6):894–899. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10031-6>.
- Staedtke V., Bai R.Y., Kim K., Darvas M., Davila M.L., Riggins G.J. et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature*. 2018;564(7735):273–277. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0774-y>.
- Guilmot A., Maldonado Sloatjes S., Sellimi A., Bronchain M., Hanseeuw B., Belkhir L. et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol*. 2021;268(3):751–757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>.
- Ruzieh M., Batizy L., Dasa O., Oostra C., Grubb B. The role of autoantibodies in the syndromes of orthostatic intolerance: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2017;51(5):243–247. <https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1355068>.
- Li H., Kem D.C., Reim S., Khan M., Vanderlinde-Wood M., Zillner C. et al. Agonistic autoantibodies as vasodilators in orthostatic hypotension: a new mechanism. *Hypertension*. 2012;59(2):402–408. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184937>.
- Chigr F., Merzouki M., Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(11):1520–1522. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00265>.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- El Sayed S., Shokry D., Gomaa S.M. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41(1):50–55. <https://doi.org/10.1002/npr.212154>.
- Ferraro F., Calafiore D., Dambruoso F., Guidarini S., de Sire A. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *J Med Virol*. 2021;93(4):1896–1899. <https://doi.org/10.1002/jmv.26717>.
- Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L., Engl M., Romanello R., Nardone R. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/nejmc2008597>.
- Benussi A., Di Lorenzo F., Dell'Era V., Cossetto M., Alberici A., Caratozzolo S. et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. *Neurology*. 2017;89(7):665–672. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004232>.
- Sumner P., Edden R.A., Bompas A., Evans C.J., Singh K.D. More GABA, less distraction: a neurochemical predictor of motor decision speed. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):825–827. <https://doi.org/10.1038/nn.2559>.
- Porges E.C., Woods A.J., Edden R.A., Puts N.A., Harris A.D., Chen H. et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017;2(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.004>.
- Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1138–1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>.
- Stellwagen D., Malenka R.C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*. 2006;440(7087):1054–1059. <https://doi.org/10.1038/nature04671>.
- Nikbakht F., Mohammadkhanizadeh A., Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102535. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010584/>.
- Tian J., Middleton B., Kaufman D.L. GABA administration prevents severe illness and death following coronavirus infection in mice. *bioRxiv*. 2020:2020.10.04.325423. <https://doi.org/10.1101/2020.10.04.325423>.
- Baller E.B., Hogan C.S., Fusunyan M.A., Ivkovic A., Luccarelli J.W., Madva E. et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated with COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(6):585–596. <https://doi.org/10.1016/j.psychm.2020.05.013>.
- Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. *Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине*. М.: Медиа-Сфера; 2005. 88 с. Режим доступа: https://otherreferats.all-best.ru/medicine/00516644_0.html.
- Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77–84. <https://doi.org/10.1039/13651501.2012.667114>.
- Корнеева А. Безопасное лечение стрессогенных расстройств в практике психиатров и психологов. *Лечащий врач*. 2018;(6):22. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437004>.
- Дума С.Н., Лисиченко О.В., Лукьянова Г.В. Психовегетативные, астенические и когнитивные нарушения при дисплазии соединительной ткани: выбор оптимальной терапии. *Фарматека*. 2012;(7):131–135. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8436>.
- Густов А.В., Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Беляков К.М. Эффективность Сертралина в качестве ко-анальгетика при хронических болевых синдромах нижней части спины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8(2):158–161. Режим доступа: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=9995>.
- Sierralta F., Miranda H.F. Analgesic effect of benzodiazepines and flumazenil. *Gen Pharmacol*. 1992;23(4):739–742. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(92\)90158-g](https://doi.org/10.1016/0306-3623(92)90158-g).
- Dolezal T., Krsiak M. Augmentation of analgesic effect of ibuprofen by alprazolam in experimental model of pain. *Physiol Res*. 2002;51(2):179–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108928/>.
- Rad R.E., Ghaffari F., Fotokian Z., Ramezani A. The effectiveness of ibuprofen and lorazepam combination therapy in treating the symptoms of acute Migraine: A randomized clinical trial. *Electron Physician*. 2017;9(3):3912–3917. <https://doi.org/10.19082/3912>.
- Talarek S., Fidecka S. Role of nitric oxide in benzodiazepines-induced antinociception in mice. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(1):27–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020041/>.
- Jiménez-Velázquez G., López-Muñoz F.J., Fernández-Guasti A. Participation of the GABA/benzodiazepine receptor and the NO-cyclic GMP pathway in the "antinociceptive-like effects" of diazepam. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;91(1):128–133. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.06.021>.
- Green S.J. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):149–150. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.006>.
- Martel J., Ko Y.F., Young J.D., Ojcius D.M. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):168–171. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.002>.
- Wu R., Wang L., Kuo H.D., Shannar A., Peter R., Chou P.J. et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;1–15. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>.
- Adusumilli N.C., Zhang D., Friedman J.M., Friedman A.J. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19. *Nitric Oxide*. 2020;103:4–8. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.07.003>.
- Shanthanna H., Strand N.H., Provenzano D.A., Lobo C.A., Eldabe S., Bhatia A. et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 2020;75(7):935–944. <https://doi.org/10.1111/anae.15076>.

References

- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- Chan A.T., Drew D.A., Nguyen L.H., Joshi A.D., Ma W., Guo C.G. et al. COPE Consortium. The COReonavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A Call to Action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1283–1289. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0606>.
- Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Porocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
- Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B., Monahan P.O., Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):317–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>.
- Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):299–315. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>.
- Fudim M., Qadri Y.J., Ghadimi K., MacLeod D.B., Molinger J., Piccini J.P. et al. Implications for Neuromodulation Therapy to Control Inflammation and Related Organ Dysfunction in COVID-19. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(6):894–899. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10031-6>.
- Staedtke V., Bai R.Y., Kim K., Darvas M., Davila M.L., Riggins G.J. et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature*. 2018;564(7735):273–277. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0774-y>.
- Guilmot A., Maldonado Slootjes S., Sellimi A., Bronchain M., Hanseeuw B., Belkhir L. et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol*. 2021;268(3):751–757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>.
- Ruzieh M., Batizy L., Dasa O., Oostra C., Grubb B. The role of autoantibodies in the syndromes of orthostatic intolerance: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2017;51(5):243–247. <https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1355068>.
- Li H., Kem D.C., Reim S., Khan M., Vanderlinde-Wood M., Zillner C. et al. Agonistic autoantibodies as vasodilators in orthostatic hypotension: a new mechanism. *Hypertension*. 2012;59(2):402–408. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184937>.
- Chigr F., Merzouki M., Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(11):1520–1522. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00265>.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- El Sayed S., Shokry D., Gomaa S.M. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41(1):50–55. <https://doi.org/10.1002/npr.212154>.
- Ferraro F., Calafiori D., Dambruoso F., Guidarini S., de Sire A. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *J Med Virol*. 2021;93(4):1896–1899. <https://doi.org/10.1002/jmv.26717>.
- Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L., Engl M., Romanello R., Nardone R. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/nejmc2008597>.
- Benussi A., Di Lorenzo F., Dell'Era V., Cosseddu M., Alberici A., Caratozzolo S. et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. *Neurology*. 2017;89(7):665–672. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004232>.
- Sumner P., Edden R.A., Bompas A., Evans C.J., Singh K.D. More GABA, less distraction: a neurochemical predictor of motor decision speed. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):825–827. <https://doi.org/10.1038/nn.2559>.
- Porges E.C., Woods A.J., Edden R.A., Puts N.A., Harris A.D., Chen H. et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017;2(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.004>.
- Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1138–1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>.
- Stellwagen D., Malenka R.C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*. 2006;440(7087):1054–1059. <https://doi.org/10.1038/nature04671>.
- Nikbakht F., Mohammadkhanizadeh A., Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102535. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010584/>.
- Tian J., Middleton B., Kaufman D.L. GABA administration prevents severe illness and death following coronavirus infection in mice. *bioRxiv*. 2020:2020.10.04.325423. <https://doi.org/10.1101/2020.10.04.325423>.
- Baller E.B., Hogan C.S., Fusunyan M.A., Ivkovic A., Luccarelli J.W., Madva E. et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated with COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(6):585–596. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.013>.
- Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Clinical effects of benzodiazepine tranquilizers in psychiatry and general medicine*. Moscow: Media-Sfera; 2005. 88 p. (In Russ.) Available at: https://otherreferats.allbest.ru/medicine/00516644_0.html.
- Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77–84. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>.
- Korneeva A. Safe treatment of stress disorders in the practice of psychiatrists and psychologists. *Lechaschi Vrach*. 2018;6(22). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrrach.ru/partners/grandaxin/15437004>.
- Duma S.N., Lisichenko O.V., Lukyanova G.V. Psychovegetative, asthenic and cognitive disorders in connective tissue dysplasia: the choice of optimal therapy. *Farmateka*. 2012;7(1):131–135. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8436>.
- Gustov A.V., Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Belyakov K.M. The effectiveness of Sertraline as a co-analgesic in chronic pain syndromes of the lower back. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;8(2):158–161. (In Russ.) Available at: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=9995>.
- Sieralta F., Miranda H.F. Analgesic effect of benzodiazepines and flumazenil. *Gen Pharmacol*. 1992;23(4):739–742. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(92\)90158-g](https://doi.org/10.1016/0306-3623(92)90158-g).
- Dolezal T., Krsiak M. Augmentation of analgesic effect of ibuprofen by alprazolam in experimental model of pain. *Physiol Res*. 2002;51(2):179–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108928/>.
- Rad R.E., Ghaffari F., Fotokian Z., Ramezani A. The effectiveness of ibuprofen and lorazepam combination therapy in treating the symptoms of acute Migraine: A randomized clinical trial. *Electron Physician*. 2017;9(3):3912–3917. <https://doi.org/10.19082/3912>.
- Talarek S., Fidecka S. Role of nitric oxide in benzodiazepines-induced antinociception in mice. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(1):27–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020041/>.
- Jiménez-Velázquez G., López-Muñoz F.J., Fernández-Guasti A. Participation of the GABA/benzodiazepine receptor and the NO-cyclic GMP pathway in the "antinociceptive-like effects" of diazepam. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;91(1):128–133. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.06.021>.
- Green S.J. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):149–150. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.006>.
- Martel J., Ko Y.F., Young J.D., Ojcius D.M. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):168–171. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.002>.
- Wu R., Wang L., Kuo H.D., Shannar A., Peter R., Chou P.J. et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;1–15. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>.
- Adusumilli N.C., Zhang D., Friedman J.M., Friedman A.J. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19. *Nitric Oxide*. 2020;103:4–8. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.07.003>.
- Shanthanna H., Strand N.H., Provenzano D.A., Lobo C.A., Eldabe S., Bhatia A. et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 2020;75(7):935–944. <https://doi.org/10.1111/anae.15076>.

Информация об авторах:

Александрова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент, врач-невролог кабинета экстрапирамидных нарушений, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0001-5012-945X; dalex1970@mail.ru

Паршина Елена Валерьевна, к.м.н., заведующая неврологическим отделением, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0001-7033-053X; parshina_elena_v@mail.ru

Бородачева Ирина Вадимовна, к.м.н., врач-невролог неврологического отделения, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; borodacheva.333@rambler.ru

Суслов Александр Геннадьевич, к.м.н., врач-невролог неврологического отделения, Городская клиническая больница №39; 603028, Россия, Нижний Новгород, ул. Московское шоссе, д. 144; ORCID: 0000-0001-7142-5282; suslov99@mail.ru

Беляков Кирилл Михайлович, д.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0002-4768-1355; kirmih@mail.ru

Юлин Вадим Сергеевич, врач-невролог неврологического отделения, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0003-3956-2986; vadik.yulin@yandex.ru

Фомин Сергей Владимирович, врач-невролог неврологического отделения, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; serjfom30@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Neurologist, Extrapyramidal Disorders Office, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0001-5012-945X; dalex1970@mail.ru

Elena V. Parshina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0001-7033-053X; parshina_elena_v@mail.ru

Irina V. Borodacheva, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; borodacheva.333@rambler.ru

Alexander G. Suslov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neurological Department, City Clinical Hospital № 39; 144, Moskovskoe Shosse, Nizhny Novgorod, 603028, Russia; ORCID: 0000-0001-7142-5282; suslov99@mail.ru

Kirill M. Beliakov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0002-4768-1355; kirmih@mail.ru

Vadim S. Yulin, Neurologist, Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0003-3956-2986; vadik.yulin@yandex.ru

Sergey V. Fomin, Neurologist, Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; serjfom30@mail.ru

Алгоритмы диагностики и лечения острой боли в нижней части спины

В.А. Головачева✉, ORCID: 0000-0002-2752-4109, xoho.veronica@gmail.com

А.А. Головачева, ORCID: 0000-0002-2845-7323, angelika.golovacheva@gmail.com

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

Резюме

Боль в нижней части спины (БНЧС) относится к самым частым причинам обращения к врачу. В 90–95% случаев БНЧС является неспецифической (скелетно-мышечной). Своевременная диагностика острой неспецифической БНЧС и ее эффективное лечение имеют практическое значение, благоприятно влияют на прогноз выздоровления и значительно снижают риск хронизации боли. Диагноз острой неспецифической БНЧС устанавливается на основании жалоб, клинической картины, данных соматического и неврологического осмотра, отсутствия «красных флажков» (симптомов и признаков, характерных для специфических причин боли в спине, дискогенной радикулопатии или поясничного стеноза). В лечении острой неспецифической БНЧС применяются лекарственные и нелекарственные методы. При острой неспецифической БНЧС большое значение придается информированию пациента о причинах боли и благоприятном прогнозе, о необходимости поддерживать активность, избегать пребывания в постели и ношения корсетов. В качестве фармакотерапии эффективно назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Нимесулид – НПВС, который применяется для лечения различных болевых синдромов, эффективен и безопасен в лечении острой неспецифической БНЧС. В дополнение к НПВС могут назначаться миорелаксанты, витамины группы В. Лечебная гимнастика не назначается в острый период боли в спине. Лечебная гимнастика эффективна для профилактики обострений БНЧС. Приводится собственный клинический пример ведения пациентки с острой неспецифической БНЧС. Комплексное лечение, основанное на международных и российских рекомендациях, позволило относительно быстро и эффективно помочь ей. Достигнутый положительный эффект сохранялся в течение 3 мес. наблюдения за пациенткой.

Ключевые слова: острая боль в спине, неспецифическая боль в спине, люмбагия, диагностика, лечение, НПВС, нимесулид

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А. Алгоритмы диагностики и лечения острой боли в нижней части спины. *Медицинский совет*. 2021;(12):63–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-63-70>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic and treatment algorithms for acute low back pain

Veronika A. Golovacheva✉, ORCID: 0000-0002-2752-4109, xoho.veronica@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, ORCID: 0000-0002-2845-7323, angelika.golovacheva@gmail.com

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

Abstract

Low back pain (LBP) is one of the most common reasons to see a physician. In 90–95% of cases, LBP is nonspecific (musculoskeletal). Timely diagnosis of acute nonspecific LBP and its effective treatment are of practical importance, have a favorable effect on the prognosis of recovery and significantly reduce the risk of chronic pain. The diagnosis of acute nonspecific LBP is established on the basis of complaints, clinical picture, data of somatic and neurological examination, absence of “red flags” (symptoms and signs characteristic of specific causes of back pain, discogenic radiculopathy or lumbar stenosis). Drug and non-drug methods are used in the treatment of acute nonspecific LBP. In acute nonspecific LBP, great importance is attached to informing the patient about the causes of pain and a favorable prognosis, the need to stay active, avoid staying in bed and wearing corsets. As pharmacotherapy, the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is effective. Nimesulide, an NSAID that is used to treat various pain syndromes, is effective and safe in the treatment of acute nonspecific LBP. In addition to NSAIDs, muscle relaxants and B vitamins may be prescribed. Therapeutic exercises are not prescribed during the acute period of back pain. Therapeutic exercises are effective in preventing exacerbations of LBP. We present our own clinical example of managing a patient with acute nonspecific LBP. Complex treatment based on international and Russian recommendations allowed to help her relatively quickly and effectively. The achieved positive effect was maintained for 3 months of follow-up of the patient.

Keywords: acute back pain, non-specific back pain, lumbodinia, diagnosis, treatment, NSAID, nimesulide

For citation: Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. Diagnostic and treatment algorithms for acute low back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):63–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-63-70>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) относится к числу самых распространенных причин обращения к врачу [1]. В течение года с жалобой на БНЧС обращаются 6–9% взрослого населения [2, 3]. Интересен тот факт, что в течение жизни хотя бы один эпизод БНЧС возникает более чем у 70% людей. БНЧС наиболее часто возникает в возрасте от 35 до 55 лет [4]. БНЧС оказывает значимое социально-экономическое влияние как за счет прямых, так и косвенных расходов [5]. В структуре инвалидности, вызванной различными заболеваниями, удельный вес БНЧС составляет 10% [2, 4].

В большинстве случаев БНЧС вызвана неопасными для жизни заболеваниями. В зависимости от продолжительности БНЧС может быть острой, подострой и хронической [6]. Своевременная диагностика причин острой БНЧС и ее эффективное лечение имеют важное практическое значение. Неправильная диагностика и неэффективное лечение острой БНЧС ухудшают прогноз выздоровления, способствуют хронизации боли, снижают функциональную активность пациента и качество жизни. На сегодняшний день разработаны алгоритмы диагностики и лечения острой БНЧС.

ДИАГНОСТИКА

БНЧС – это боль, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками. При острой БНЧС длительность боли не превышает 4 нед. [7]. Наиболее часто (в 90–95% случаев) БНЧС является неспецифической (скелетно-мышечной) [7, 8]. Анатомические источники скелетно-мышечной БНЧС – мышцы спины, их сухожилия и связки, фасеточные суставы (ФС), крестцово-подвздошные суставы (КПС), межпозвоночный диск [9]. БНЧС расценивается как неспецифическая (скелетно-мышечная), если не обнаруживается компрессия спинномозгового корешка (радикулопатия), корешков конского хвоста, а также нет специфических причин боли: перелома позвонков, опухоли, инфекционного поражения, спондилоартрита или других заболеваний, которые могут приводить к развитию БНЧС [7, 8].

Диагностика острой неспецифической БНЧС основывается на жалобах, клинической картине заболевания,

данных осмотра и исключения «красных флажков» – симптомов и признаков, настораживающих в отношении специфических причин боли в спине, дискогенной радикулопатии и поясничного стеноза (табл. 1) [8].

Неспецифическая БНЧС обычно появляется после физической нагрузки, поднятия тяжестей, неловкого движения или длительного пребывания в неудобной позе [8, 9]. Боль ноющая по характеру, различная по интенсивности. Для неспецифической БНЧС характерно усиление в определенных позах, при ходьбе и при физических нагрузках, ослабление в покое. При неспецифической БНЧС нет иррадиации в область живота, промежности, половых органов. При неврологическом осмотре отсутствует неврологическая симптоматика.

При осмотре у пациентов с неспецифической БНЧС выявляют миофасциальный синдром длинных мышц спины, грушевидной мышцы, дисфункция КПС и ФС. У многих пациентов с неспецифической БНЧС не удается точно определить источник боли. Не доказано, что точное определение источника боли улучшит лечение и исход заболевания [7, 8, 10, 11].

Дополнительные методы обследования (инструментальные, лабораторные) проводятся при наличии «красных флажков» – симптомов и признаков, настораживающих врача в отношении специфических причин боли в спине, дискогенной радикулопатии, поясничного стеноза (возраст моложе 18 и старше 50 лет, наличие инфекционного или онкологического заболевания, недавняя травма, боль с иррадиацией в живот или промежность, очаговая неврологическая симптоматика, лихорадка и др.) [8]. При типичной клинической картине острой (менее 4 нед.) скелетно-мышечной БНЧС и отсутствии «красных флажков» у пациентов в возрасте 18–50 лет не рекомендуется проведение инструментальных методов исследования – рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника [12, 13]. Было показано, что проведение инструментальных методов исследования пациентам с острой неспецифической БНЧС и без «красных флажков» повышает их беспокойность своим состоянием, способствует катастрофизации боли, увеличивает частоту необоснованных нейрохирургических вмешательств на позвоночнике [8, 9, 12, 13]. Если в течение 4 нед. на фоне проводимого лечения

● **Таблица 1.** «Красные флажки» (симптомы опасности) при БНЧС

● **Table 1.** “Red flags” (symptoms of danger) in LBP

Показатель	Результаты обследований, указывающие на возможность специфического заболевания
Возраст	Моложе 18 лет и старше 50 лет
Анамнез	Наличие недавней травмы спины; наличие злокачественного новообразования (даже в случае радикального удаления опухоли); длительное использование кортикостероидов; наркомания, ВИЧ-инфекция, иммунодепрессивное состояние; периодически возникающее плохое самочувствие; необъяснимая потеря веса
Характер и локализация боли	Постоянно прогрессирующая боль, которая не облегчается в покое («немеханическая» боль); боль в грудной клетке; необычная локализация боли: в промежности, прямой кишке, животе, влагалище; связь боли с дефекацией, мочеиспусканием, половым сношением
Выявляемые при обследовании симптомы	Лихорадка, признаки интоксикации; структурная деформация позвоночника; неврологические нарушения, указывающие на поражение корешков конского хвоста или спинного мозга

неспецифической БНЧС не наблюдается положительная динамика, то целесообразно провести ревизию диагноза и выполнить инструментальные методы обследования (рентгенографию, РКТ или МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника). При длительности боли более 4 нед. (при подострой, хронической БНЧС) повышается вероятность наличия специфической причины боли, потому данной категории пациентам целесообразно проведение рентгенографии, РКТ или МРТ [8, 9].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноз скелетно-мышечной (неспецифической) БНЧС кодируется как М.54.5 «Боль внизу спины (люмбалгия)»¹.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы лечения острой неспецифической БНЧС совпадают в большинстве национальных и международных рекомендаций [7]. В лечении пациентов с острой неспецифической БНЧС большое значение имеют нелекарственные методы. Необходимость информирования пациента о причинах острой неспецифической БНЧС и ее благоприятном прогнозе, сохранении активности и избегании постельного режима отмечается во всех рекомендациях экспертов [7, 8, 12–16]. В период острой боли лечебная гимнастика не назначается. Лечебная гимнастика имеет важное значение в профилактике острой неспецифической БНЧС [8]. Среди лекарственных препаратов при острой БНЧС доказана эффективность нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [7]. В дополнение к НПВС также могут назначаться миорелаксанты, витамины группы В [8, 17–22]. Вытяжение, иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапевтического лечения, ношение специальных поясов и корсетов, ортопедических стелек и обуви не имеют убедительных доказательств эффективности при острой неспецифической БНЧС [7]. Мануальная терапия не имеет убедительных доказательств эффективности при острой

ПКБ, но она расценивается как возможный дополнительный метод лечения и может быть рекомендована пациентам, у которых недостаточно эффективна лекарственная терапия [7, 8, 12, 14–16]. Хирургическое лечение (удаление грыжи диска) не имеет преимуществ перед консервативной терапией, даже в случаях острой дискогенной ПБ, и не рекомендуется при острой скелетно-мышечной ПБ [8]. Оптимальный алгоритм лечения пациентов с острой неспецифической БНЧС представлен в табл. 2.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Для ослабления острой БНЧС наиболее эффективны НПВС, которые назначают в минимальной терапевтической дозе и на короткий срок с учетом возможных осложнений и при отсутствии противопоказаний [23]. НПВС расцениваются как препараты выбора при острой неспецифической боли в спине [7, 8]. По данным Кохрановского метаанализа, проведенного в 2011 г., отмечено преимущество НПВС перед плацебо при острой неспецифической боли в спине [24]. У многих пациентов наблюдается положительный эффект после приема определенного НПВС, поэтому если нет эффекта от одного НПВС, целесообразно назначить другой. Нет убедительных доказательств того, что парентеральное (внутримышечное, внутривенное) введение НПВС имеет какие-либо преимущества перед приемом препаратов внутрь, однако врачи часто предпочитают парентеральное назначение НПВС, особенно при острой и интенсивной боли [25].

НИМЕСУЛИД

Нимесулид – НПВС, который преимущественно ингибирует циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), в клинической практике применяется с 1980-х годов. В процессе клинического применения препарат зарекомендовал себя как эффективный и безопасный [26]. Нимесулид зарегистрирован для лечения острых болей в более чем 50 странах мира. Нимесил (нимесулид) – один из наиболее часто назначаемых препаратов для купирования болевого синдрома

¹ World Health Organization. *International statistical classification of disease and related health problems*. 10th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992. Available at: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf.

● **Таблица 2.** Алгоритм лечения пациентов с острой неспецифической БНЧС
● **Table 2.** Algorithm of treatment of patients with acute nonspecific LBP

Врачебные рекомендации и методы терапии	Содержание рекомендаций и методов терапии
Информирование пациента	Доброкачественный характер заболевания, высокая вероятность быстрого выздоровления
Рекомендации пациенту	Избегание постельного режима, замедляющего выздоровление и отрицательно влияющего на процесс реабилитации, сохранение активного образа жизни, при возможности – продолжение работы, социальной и бытовой активности
Лекарственная терапия для уменьшения боли	Назначение НПВС и миорелаксантов (особенно при отсутствии эффекта от НПВС) для облегчения боли
Нелекарственная терапия	Мануальная терапия, если не эффективна лекарственная терапия
Тактика при отсутствии эффекта в течение 4–8 нед.	Комплексное (мультидисциплинарное) лечение с использованием лечебной гимнастики, образовательной программы, психологических методов, мануальной терапии (в части случаев с введением анестетиков и кортикостероидов вокруг ФС или крестцово-подвздошного сочленения)

в России [27]. В отличие от других НПВС нимесулид обладает щелочными свойствами, что позволяет ему эффективно проникать в очаги воспаления и накапливаться в них в высокой концентрации [28]. Нимесил выпускается в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. В 1 пакетике Нимесила с гранулами содержится 100 мг нимесулида.

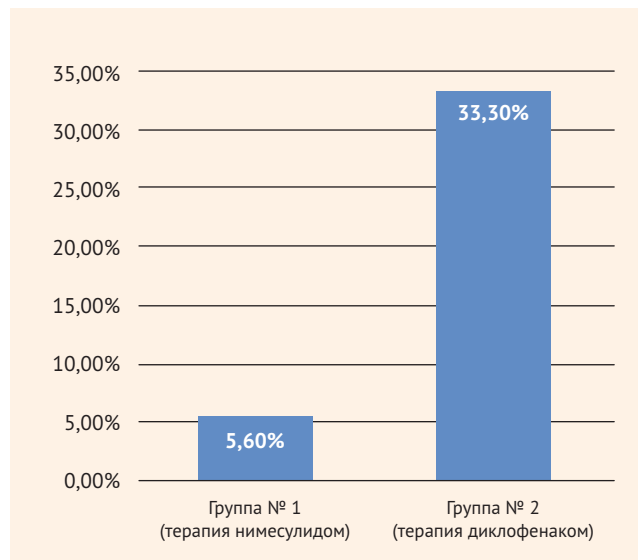
БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ НИМЕСУЛИДОМ

Авторы многоцентрового контролируемого исследования продемонстрировали, что риск кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) минимален на фоне приема нимесулида, ибупрофена и ацеклофенака в сравнении с другими НПВС [29]. По результатам финского исследования побочные эффекты со стороны ЖКТ на фоне приема нимесулида встречаются реже, чем на фоне приема ибупрофена (13 и 21% соответственно) [30]. Преимущества нимесулида продемонстрированы в эпидемиологическом исследовании, в котором было проанализировано 10 608 сообщений о серьезных нежелательных явлениях при применении НПВС в период с 1988 по 2000 г. в одном из регионов Италии [31]. Нимесулид оказался самым назначаемым НПВС. Количество желудочно-кишечных осложнений на фоне приема нимесулида было в 2 раза меньше (10,4%), чем при назначении диклофенака (21,2%), кетопрофена (21,7%) и пироксикама (18,6%). Кроме того, у пожилых пациентов диклофенак и пироксикам демонстрировали высокую токсичность по сравнению с нимесулидом и кетопрофеном.

Безопасность нимесулида изучалась и в российских исследованиях. В исследовании А.Е. Каратеева с соавт. оценивалась безопасность применения Нимесила у пациентов с ревматическими заболеваниями и наличием в анамнезе язвы или множественных эрозий слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки [32]. В исследование были включены 42 пациента в возрасте от 22 до 73 лет, все пациенты были разделены на 2 группы. В группе №1 пациенты получали Нимесил 200 мг/сут в 2 приема, в группе №2 пациенты получали диклофенак 100 мг/сут в 2 приема. При необходимости (возникновении гастралгии и диспепсий) пациенты принимали антацидные препараты, в группе №2 всем пациентам был назначен ранитидин 150 мг/сут. Безопасность препаратов оценивалась по появлению на фоне лечения жалоб пациентов со стороны ЖКТ и по результатам эзофагогастродуоденоскопии, проводимой до начала лечения и через 12 нед. Авторы сделали вывод, что на фоне приема нимесила 200 мг/сут в течение 3 мес. НПВС-индуцированные язвы и множественные эрозии слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки возникали достоверно реже, чем на фоне приема диклофенака 100 мг/сут в течение 3 мес. (5,6 и 33,3% соответственно, $p < 0,05$) (рис.). Авторы российского многоцентрового исследования ПРИНЦИП показали, что частоты развития таких нежелательных явлений, как диспепсия, периферические отеки, повышение артериального давления, схожи на фоне терапии

● **Рисунок.** Частота рецидивов язв и множественных эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки на фоне длительного приема нимесулида значительно меньше, чем на фоне приема диклофенака ($p < 0,05$)

● **Figure.** The frequency of recurrence of ulcers and multiple erosions of the stomach and/or duodenum on long-term use of nimesulide is significantly lower than on diclofenac ($p < 0,05$)



нимесулидом, целекоксибом, мелоксикамом, ацеклофенаком и напроксеном. Диспепсии отмечались значительно реже на фоне приема нимесулида, чем диклофенака [33].

Авторы крупного популяционного исследования, проведенного в Финляндии, проанализировали данные 33 309 пациентов с острым инфарктом миокарда и 138 949 человек без инфаркта миокарда. Было показано, что на фоне приема нимесулида риск сердечно-сосудистых событий не выше, чем при приеме мелоксикама, набуметона и этодолака, коксибов и неселективных НПВС [34]. По данным российского исследования, включавшего пациентов с подагрой и артериальной гипертензией, на фоне терапии нимесулидом не наблюдалось значимого повышения артериального давления [35]. Результаты исследований, включавших пациентов с остеоартритом и артериальной гипертензией, также продемонстрировали отсутствие влияния нимесулида на показатели системной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции [36, 37].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИМЕСУЛИДОМ

Эффективность нимесулида при болевых синдромах различной локализации подтверждена клиническими исследованиями и большим опытом его применения в реальной практике [34]. Нимесулид широко применяется в ревматологии, неврологии и терапии для лечения болевого синдрома различного генеза. Обезболивающий эффект от нимесулида наступает относительно быстро за счет того, что концентрация препарата в крови достигает 25–80% уже через 30 мин после перорального приема. Максимальное обезболивающее действие и пик

концентрации в крови наблюдается через 1–3 ч после приема [38, 39]. Одно из показаний применения препарата Нимесил (нимесулид) – острая боль в спине. Эффективность лечения острой боли в спине с помощью нимесулида подтверждена результатами клинических исследований. Например, авторы финского исследования, включавшего 104 пациента с острой болью в спине, показали, что нимесулид (по 100 мг 2 раза в течение 10 дней) эффективнее, чем ибупрофен (по 600 мг 3 раза в день в течение 10 дней) в отношении улучшения функциональной активности пациентов [30]. Российское исследование, включавшее 54 пациента с острой болью в спине (средний возраст – $46,2 \pm 9,1$ года), также показало хорошую переносимость и эффективность терапии нимесулидом. Уже к 5-му дню терапии нимесулидом средние показатели выраженности спонтанной боли в покое и при движении достоверно уменьшились ($p < 0,001$) [40].

При острой боли в спине нимесулид назначается перорально по 100 мг 2 раза в день после приема пищи. Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В качестве примера ведения пациента с острой болью в спине приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 43 года, обратилась за амбулаторной консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Пациентка предъявляла жалобы на ноющую боль в пояснично-крестцовой области до 8 баллов по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), больше слева.

Пациентка работает бухгалтером, много сидит за компьютером. Ведет малоподвижный образ жизни, ездит на автомобиле на работу и с работы по 2 часа туда и обратно. Боль в пояснично-крестцовой области возникла 7 дней назад, во время отпуска на даче, после неловкого движения во время работы на огороде. Самостоятельно выполнила МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, выявлена межпозвонковая грыжа L4–L5, размером 4 мм, расположенная срединно, без компрессии структур нервной системы.

В процессе беседы было выяснено, что больная обеспокоена наличием межпозвонковой грыжи и считает, что возникшая боль связана именно с ней. После появления боли в спине пациентка ограничивает подвижность в поясничном отделе позвоночника, носит корсет, старается большую часть времени лежать. Также выяснено, что эпизоды болей в спине наблюдались в течение жизни дважды, проходили самостоятельно. За последние 8 лет пациентка повысила массу тела на 15 кг (после родов и грудного вскармливания в течение 2 лет).

В соматическом статусе – ожирение I степени (индекс массы тела – $33,4 \text{ кг/м}^2$). В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлено. При нейрортопедическом обследовании выявлены

поясничный гиперлордоз, косой таз, дисфункция крестцово-подвздошного сочленения слева, синдром грушевидной мышцы слева, миофасциальный болевой синдром паравертебральных мышц на поясничном уровне с двух сторон. Интенсивность боли на момент осмотра – 6 баллов по ВАШ.

На основании клинической картины заболевания, отсутствия изменений в неврологическом статусе и других «красных флажков» пациентке был поставлен клинический диагноз: «Острая неспецифическая боль в нижней части спины. Миофасциальный болевой синдром паравертебральных мышц на поясничном уровне с двух сторон. Синдром грушевидной мышцы слева. Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения слева». По коду МКБ-10 диагноз соответствует M54.5 «люмбагия».

Больная выполнила МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника самостоятельно, однако медицинских показаний к проведению данного исследования не было. Выявленная межпозвонковая грыжа не была причиной боли. Неправильные представления пациентки о причине боли привели к тому, что она была обеспокоена своим состоянием, выбрала ошибочную тактику поведения – ограничила активность, много лежала, носила корсет. Перечисленные действия были неправильными и препятствовали ее выздоровлению.

В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с острой неспецифической БНЧС было проведено следующее лечение в амбулаторных условиях:

Образовательная беседа о боли в спине. На доступном языке была разъяснена скелетно-мышечная природа боли в спине, сообщено об отсутствии влияния межпозвонковой грыжи на ее состояние и о благоприятном прогнозе боли в спине при соблюдении врачебных рекомендаций.

Рекомендации поддерживать повседневную активность, не лежать, не носить корсет.

Прием НПВС. Назначен препарат Нимесил (нимесулид) по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

При значимом облегчении боли пациентке рекомендовано обратиться к врачу по лечебной физкультуре, заняться лечебной гимнастикой, выполнять упражнения ежедневно по 30–40 мин в день. Разъяснено, что регулярные занятия гимнастикой, повышение физической активности в течение дня – профилактика рецидивов боли в спине.

После облегчения боли рекомендовано обратиться к эндокринологу-диетологу для снижения массы тела, то же в целях профилактики рецидивов боли в спине.

К 5-му дню терапии интенсивность боли в спине уменьшилась до 3–4 баллов по ВАШ. К 10-му дню терапии боль регрессировала. В соответствии с врачебными рекомендациями пациентка повысила свою физическую активность в течение дня, занялась лечебной гимнастикой, обратилась к врачу-эндокринологу. Наблюдение за пациенткой в течение 3 мес. показало отсутствие боли в спине, приверженность лечебной гимнастике и пешим прогулкам. Пациентка уменьшила массу тела на 5 кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, острая неспецифическая БНЧС – распространенная причина обращения к врачу. Диагноз устанавливается на основании жалоб, данных осмотра, клинической картины заболевания и исключения дискогенной радикулопатии, поясничного стеноза и специфических причин боли в спине. Дополнительные методы исследования назначаются только при наличии «красных флажков», отсутствии эффекта от лечения в течение 4 нед. Лечение острой неспецифической БНЧС должно

быть комплексным и включать нелекарственные и лекарственные методы лечения. НПВС обладают доказанной эффективностью в лечении острой неспецифической БНЧС. Нимесил (нимесулид) – это препарат НПВС, который широко используется в клинической практике. По результатам проведенных клинических исследований нимесулид эффективен в лечении острой неспецифической БНЧС.



Поступила / Received 21.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.07.2021

Принята в печать / Accepted 15.07.2021

Список литературы

- Парфенов В.А. Врачебная тактика при болях в нижней части спины. *Медицинский совет*. 2016;(8):76–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-76-80>.
- Jordan K.P., Kadam U.T., Hayward R., Porcheret M., Young C., Croft P. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:144. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-144>.
- Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 годы. *Российский журнал боли*. 2015;(3–4):11–18. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2). (Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9867):628).
- Пизова Н.В. Боль в спине. *Медицинский совет*. 2020;(21):70–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-70-77>.
- Шавловская О.А. Лечение пациента с болью в нижней части спины. *Медицинский совет*. 2019;(12):25–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-25-32>.
- Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
- Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
- Парфенов В.А. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью. *Медицинский совет*. 2019;(1):40–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-40-45>.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
- Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
- Wong J., Cote P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. <https://doi.org/10.1002/ejp.931>.
- Chou R., Loeser J.D., Owens D.K., Rosenquist R.W., Atlas S.J., Baisden J. et al. Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: an evidence-based clinical practice guideline from the American Pain Society. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(10):1066–1077. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a1390d>.
- Cutforth G., Peter A., Taenzer P. The Alberta health technology assessment (HTA) ambassador program: The development of a contextually relevant, multidisciplinary clinical practice guideline for non-specific low back pain: A review. *Physiother Can*. 2011;63(3):278–286. <https://doi.org/10.3138/ptc.2009-39P>.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):107–112. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
- Головачева В.А., Головачева А.А. Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):117–122. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Зиновьева О.Е., Голубев В.Л. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):137–142. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-137-142>.
- Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б., Макаров Н.С., Пизова Н.В., Соков Е.Л. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69–78. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711169-78>.
- Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine*. 2020;21(4):766–781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>.
- Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., Goldberg S.G., Cohen M.T., Nunes C.P. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589–2599. <https://doi.org/10.3111/13696990903246911>.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(прил. 1):1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
- Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W., Scholten R.J., van Tulder M.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(16):1766–1774. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31817e69d3>.
- Piccoliori G., Engl A., Gatterer D., Sessa E., in der Schmitt J., Abholz H.H. Management of low back pain in general practice – is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy). *BMC Fam Pract*. 2013;14:148. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-148>.
- Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против». *Современная ревматология*. 2008;2(1):70–78. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-463>.
- Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Шарапова Е.Н., Маркелова Е.П., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-и месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(4):64–72. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>.

28. Bunczak-Reeh M.A., Hargreaves K.M. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endod.* 1998;24(12):822–825. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80010-1](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80010-1).
29. Laporte J.R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411–420. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427060-00005>.
30. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(12):1579–1585. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
31. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001;24(14):1081–1090. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124140-00006>.
32. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудоденальная переносимость нимесулида (нимесил, Berlin Chemie) у больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом. *Научно-практическая ревматология*. 2003;41(1):36–39. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1132>.
33. Каратеев А.Е., Лила А.М., Чурюканов М.В., Скоробогатых К.В., Амелин А.В., Захаров Д.В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Исползованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):485–492. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-485-492>.
34. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., Grönroos J.M., Klaukka T., Idänpään-Heikkilä J.E., Huupponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1657–1663. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl053>.
35. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н., Каратеев А.Е., Якунина И.А., Елисеев М.С. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (Нимесила) у больных подагрическим артритом. *Клиническая медицина*. 2004;82(12):49–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17088793>.
36. Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005;165(5):490–496. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.I0150013>.
37. Егоров И.В., Цурко В.В., Егоров И.В., Цурко В.В. Особенности лечения суставного синдрома у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Современная ревматология*. 2008;2(4):52–54. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-508>.
38. Vane J.R., Botting R.M. (eds.). Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. William Harvey Press; 2001. *Gut*. 2003;52(5):773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773661/>.
39. Bree F., Nguyen P., Urien S., Albengres E., Macciocchi A., Tillement J.P. Nimesulide binding to components within blood. *Drugs*. 1993;46(1 Suppl.):83–90. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00016>.
40. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида в терапии острой боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):28–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165128-32>.

References

1. Parfyonov V.A. Treatment approach for managing low back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;8(7):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-76-80>.
2. Jordan K.P., Kadam U.T., Hayward R., Porcheret M., Young C., Croft P. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:144. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-144>.
3. Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2015;3–4:11–18. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
4. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2). (Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9867):628).
5. Pizova N.V. Back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-70-77>.
6. Shavlovskaya O.A. Treating a patient with lower back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(12):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-25-32>.
7. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
8. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
9. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010;19:2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
10. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
11. Parfenov V.A. Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(1):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-40-45>.
12. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
13. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
14. Wong J., Cote P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. <https://doi.org/10.1002/ejp.931>.
15. Chou R., Loeser J.D., Owens D.K., Rosenquist R.W., Atlas S.J., Baisden J. et al. Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: an evidence-based clinical practice guideline from the American Pain Society. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(10):1066–1077. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a1390d>.
16. Cutforth G., Peter A., Taenzer P. The Alberta health technology assessment (HTA) ambassador program: The development of a contextually relevant, multidisciplinary clinical practice guideline for non-specific low back pain: A review. *Physiother Can.* 2011;63(3):278–286. <https://doi.org/10.3138/ptc.2009-39P>.
17. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateyeva T.G. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
18. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):117–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
19. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Zinoviyeva O.E., Golubev V.L. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-137-142>.
20. Kukushkin M.L., Brylev L.V., Laskov V.B., Makarov N.S., Pizova N.V., Sokov E.L. et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):69–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171169-78>.
21. Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine*. 2020;21(4):766–781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>.
22. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., Goldberg S.G., Cohen M.T., Nunes C.P. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589–2599. <https://doi.org/10.3111/13696990903246911>.

23. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1 Suppl.):1–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
24. Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W., Scholten R.J., van Tulder M.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(16):1766–1774. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31817e69d3>.
25. Piccoliori G., Engl A., Gatterer D., Sessa E., in der Schmitten J., Abholz H.H. Management of low back pain in general practice – is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy). *BMC Fam Pract*. 2013;14:148. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-148>.
26. Karateyev A.Ye. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in present-day clinical practice: pro more than con. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(1):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-463>.
27. Alexeeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S., Sharapova E.N., Markelova E.P., Nasonov E.L. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>.
28. Bunczak-Reeh M.A., Hargreaves K.M. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endod*. 1998;24(12):822–825. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80010-1](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80010-1).
29. Laporte J.R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411–420. <https://doi.org/10.1216/00002018-200427060-00005>.
30. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(12):1579–1585. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
31. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081–1090. <https://doi.org/10.1216/00002018-200124140-00006>.
32. Karateyev A.E., Karateyev D.E., Nasonov E.L. Gastrointestinal safety of Nimesulid (Nimesil, Berlin Chemie) in rheumatic patients with history of ulcer. = *Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(1):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1132>.
33. Karateyev A.E., Lila A.M., Churyukanov M.V., Skorobogatikh K.V., Amelin A.V., Zakharov D.V. et al. Evaluation of the effectiveness of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: the results of the all-Russian principle project (Application of recommendations for NSAID use: a goal-oriented change of practice) *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):485–492. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-485-492>.
34. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., Grönroos J.M., Klaukka T., Idänpää-Heikkilä J.E., Huopponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1657–1663. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl053>.
35. Barskova V.G., Nasonova V.A., Tsapina T.N., Karateyev A. Ye., Yakunina I.A., Yeliseyev M.S. et al. The effectiveness and safety of nimesulide (nimesil) in patients with gouty arthritis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2004;82(12):49–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17088793>.
36. Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005;165(5):490–496. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.I0150013>.
37. Egorov I.V., Tsurko V.V., Egorov I.V., Tsurko V.V. Features of treatment for articular syndrome in elderly patients with arterial hypertension specific. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(4):52–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-508>.
38. Vane J.R., Botting R.M. (eds.). Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. William Harvey Press; 2001. *Gut*. 2003;52(5):773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773661/>
39. Bree F., Nguyen P., Urien S., Albengres E., Macciocchi A., Tillement J.P. Nimesulide binding to components within blood. *Drugs*. 1993;46(1 Suppl): 83–90. <https://doi.org/10.1216/00003495-199300461-00016>.
40. Shihkerimov R.K. The use of nimesulide in the treatment of acute low back pain. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165128-32>.

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:veronicka@gmail.com)

Головачева Анжелика Александровна, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; angelika.golovacheva@gmail.com

Information about the authors

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; xoxo.veronicka@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, Clinical Resident, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; angelika.golovacheva@gmail.com

Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций

И.В. Кукус^{1✉}, ilyakukes@gmail.com, Ж.М. Салмаси², К.С. Терновой³, А.Н. Казимирский², Т.Е. Ободзинская⁴, В.Г. Лим³, П.Б. Глаговский⁴, И.С. Мамедов⁴, Г.В. Порядин², А.С. Савичева³, Е.А. Кукус², М.С. Птицын⁴, А.Д. Андреев³

¹ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, к. 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2

Резюме

SARS-CoV-2 – это новый коронавирус, который был идентифицирован как причина коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), возникшей в городе Ухань, КНР, в конце 2019 г. и распространившейся по всему миру. По мере роста числа пациентов, выздоравливающих от COVID-19, крайне важно понять, какие проблемы со здоровьем у них могут сохраняться. COVID-19 в настоящее время признан инфекционным заболеванием, вызывающим полиорганные заболевания различной локализации. На основании этого введен новый термин: «постострый постковидный синдром COVID-19», характеризующийся сохранением ряда симптомов, присущих острой фазе заболевания, а также возникновением отложенных и (или) долгосрочных осложнений по истечении 4 нед. с момента начала заболевания. В ходе проведенной работы, отраженной в данной статье, рассматриваются портрет пациента с постковидным синдромом, наиболее распространенные осложнения этого периода, а также механизмы их развития и возникающие в связи с этим метаболические, клеточные, тканевые нарушения, приводящие в итоге к тканной и органной дисфункции. На примере трех клинических случаев проведен комплексный биохимический и иммунологический скрининг для выявления наиболее значимых нарушений у этих пациентов и корреляции с их клиническим статусом в динамике. В частности, у таких пациентов выявлены факторы сосудистой дисфункции (развитие эндотелиальной дисфункции), факторы метаболической дисфункции (метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот), факторы неврологических нарушений (нейротоксичность образующихся метаболитов), факторы иммунологических нарушений (снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции).

Ключевые слова: постковидный синдром, персонализированная фармакотерапия, COVID-19, метаболические нарушения, неврологические нарушения

Для цитирования: Кукус И.В., Салмаси Ж.М., Терновой К.С., Казимирский А.Н., Ободзинская Т.Е., Лим В.Г., Глаговский П.Б., Мамедов И.С., Порядин Г.В., Савичева А.С., Кукус Е.А., Птицын М.С., Андреев А.Д. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. *Медицинский совет*. 2021;(12):72–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions

Ilya V. Kukes^{1✉}, ilyakukes@gmail.com, Jean M. Salmasi², Konstantin S. Ternovoy³, Alexander N. Kazimirskii², Tatiana E. Obodzinskaya⁴, Vladimir G. Lim³, Pavel B. Glagovskiy⁴, Ilgar S. Mamedov⁴, Gennady V. Poryadin², Anastasia S. Savicheva³, Evgeniia A. Kukes², Maksim S. Ptitsyn⁴, Alexandr D. Andreev³

¹ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia

Abstract

SARS-CoV-2 is a novel coronavirus that has been identified as the cause of the 2019 coronavirus infection (COVID-19), which originated at Wuhan city of PRC in late 2019 and widespread worldwide. As the number of patients recovering from COVID-19 continue to grow, it's very important to understand what health issues they may keep experiencing. COVID-19 is now recognized as an infectious disease that can cause multiple organ diseases of various localization. It is against this background that a new term was introduced: post-acute post-COVID-19 syndrome characterized by several persistent symptoms inherent in the acute phase of the disease, as well as the occurrence of delayed and (or) long-term complications beyond 4 weeks from the onset of the disease. The work reflected in this article revealed a portrait of a patient with post-COVID-19 syndrome, the most common complications of this period, as well as the mechanisms of their development and the resulting metabolic, cellular, tissue disorders leading to the tissue and organ dysfunctions. A comprehensive biochemical and immunological screening was carried out using the example of three clinical cases to identify the most significant disorders in these patients and to correlate with their clinical status over time. In point of fact, such patients were diagnosed with vascular dysfunction factors (development of endothelial dysfunction), metabolic dysfunction factors (metabolic acidosis, mitochondrial dysfunction, carbohydrate metabolism disorder, insulin resistance, altered branched-chain and aromatic amino acid metabolism), neurological disorder factors (neurotoxicity of the resulting metabolites), immunological disorder factors (decreased efficiency of detoxification systems, secondary immunodeficiency, risk of secondary bacterial infection).

Keywords: post-COVID-19 syndrome, personalized pharmacotherapy, COVID-19, metabolic disorders, neurological disorders

For citation: Kukes I.V., Salmasi J.M., Ternovoy K.S., Kazimirskii A.N., Obodzinskaya T.E., Lim V.G., Glagovskiy P.B., Mamedov I.S., Poryadin G.V., Savicheva A.S., Kukes E.A., Ptitsyn M.S., Andreev A.D. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):72–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка COVID-19, вызванная новым коронавирусом (CoV), сопровождаемая тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), была впервые обнаружена в конце декабря 2019 г. в Ухане, Китай.

На сегодняшний день более 200 стран имеют пациентов как с положительным COVID-19-статусом, так и пациентов, которые уже переболели. В ходе острого воспалительного процесса в ответ на COVID-19 могут происходить мультисистемные дисфункции и развитие или усиление уже имеющегося у пациента патологического процесса. По официальным данным, в России на июнь 2021 г. выздоровело около 5 млн пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19. Поэтому необходимо обратить внимание не только на повышение эффективности лечения пациентов с COVID-19 в острый период заболевания, но и далее – в период после получения отрицательного результата теста на COVID-19.

Согласно данным зарубежных публикаций, у 20% пациентов встречаются такие остаточные эффекты инфекции SARS-CoV-2, как усталость, одышка, боль в груди, когнитивные нарушения, артралгия и снижение качества жизни [1–3]. Нарушение функций клеток и тканей приводит к метаболическим дисфункциям, гиперреакции врожденного иммунитета, которая характеризуется выработкой воспалительных цитокинов, развитию прокоагулянтного состояния, и все это способствует формированию осложнений [4–6]. При этом, по мнению ряда авторов, несмотря на отрицательный результат тестов на COVID-19, воспалительные процессы и метаболиче-

ские нарушения сохраняются еще длительное время [7], что дает основание для введения в клиническую практику термина «постковидное воспаление».

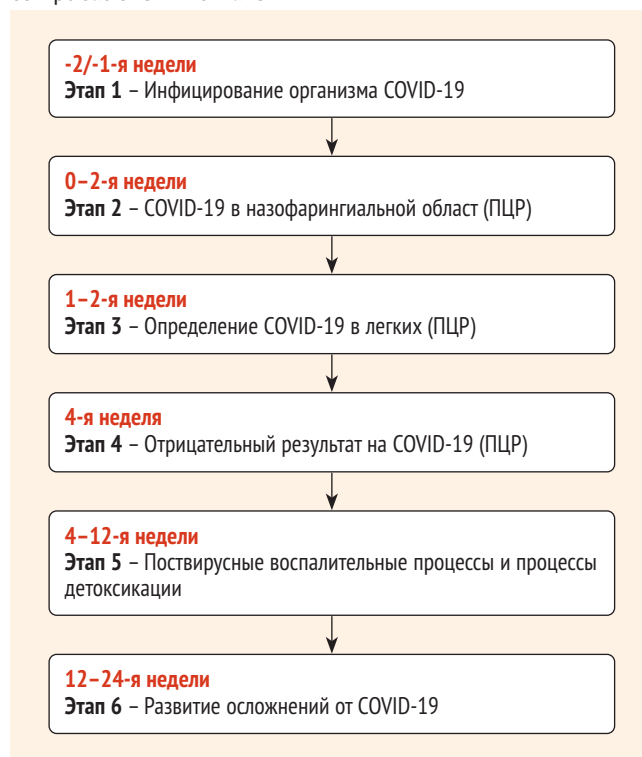
Предполагается, что процесс инфицирования человека COVID-19 может проходить несколько стадий. Характеристика этих стадий представлена на *рис. 1*.

ПРЕДПОСЫЛКИ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19

Для профилактики формирования осложнений постковидного синдрома наиболее важна стадия 5, протекающая на 4–12-й нед. от момента инфицирования. Она характеризуется сохранением симптомов и клинико-лабораторных отклонений от нормы, которые были ранее при COVID-19, а также возможным присоединением других патофизиологических процессов. С точки зрения классических подходов к патофизиологии и иммунологии считается, что на фоне протекания вирусной инфекции развивается цепочка последовательных нарушений в организме. Схема представлена на *рис. 2*.

Именно оценка метаболических и клеточных нарушений у пациентов на 4–12-й нед. может стать эффективным инструментом для прогнозирования появления дальнейших осложнений COVID-19, а также помочь сформировать список эффективных мер для ранней реабилитации таких пациентов и предупреждения развития органических и системных дисфункций. Наиболее значимые органические и системные дисфункции, которые, по мнению ряда авторов [8], встречаются при COVID-19, представлены на *рис. 3*.

- **Рисунок 1.** Стадии развития инфекции COVID-19 и ее осложнений у человека
- **Figure 1.** Phases of COVID-19 disease progression and its complications in humans



Таким образом, для прогнозирования и профилактики осложнений COVID-19, которые могут начинать проявляться органной и системными дисфункциями с 12-й нед. заболевания, целесообразно рассмотреть роль скрининга метаболических и клеточно-иммунных нарушений, которые могут присутствовать уже на 4–12-й нед.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КАК РЕЗУЛЬТАТ ВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ

Ориентируясь на метаболические и клеточные нарушения, а далее тканевые и органные, описанные и представленные на рис. 2, выбраны следующие показатели, которые возможно проводить для скрининга.

Биохимические показатели:

- **пуриновые азотистые основания:** главными пуриновыми азотистыми основаниями являются аденин и гуанин;
- **маркеры поражения микробиома:** триметиламин (TMA), триметиламин-N-оксид (TMAO), соотношение TMA/TMAO в крови;
- **метилированные производные аргинина:** монометиларгинин (MMA), асимметричный диметиларгинин (ADMA), симметричный диметиларгинин (SDMA) в плазме крови. Расчетные соотношения: (ADMA + SDMA)/MMA, SDMA/MMA, ADMA/MMA, ADMA/SDMA;
- **органические кислоты в моче:** выявление функциональных метаболических изменений (60 показателей): маркеры углеводного обмена; маркеры метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (в цикле Кребса), энергообеспечения кле-

- **Рисунок 2.** Схема развития общих патофизиологических процессов при COVID-19
- **Figure 2.** Pattern of development of general pathophysiological processes in COVID-19



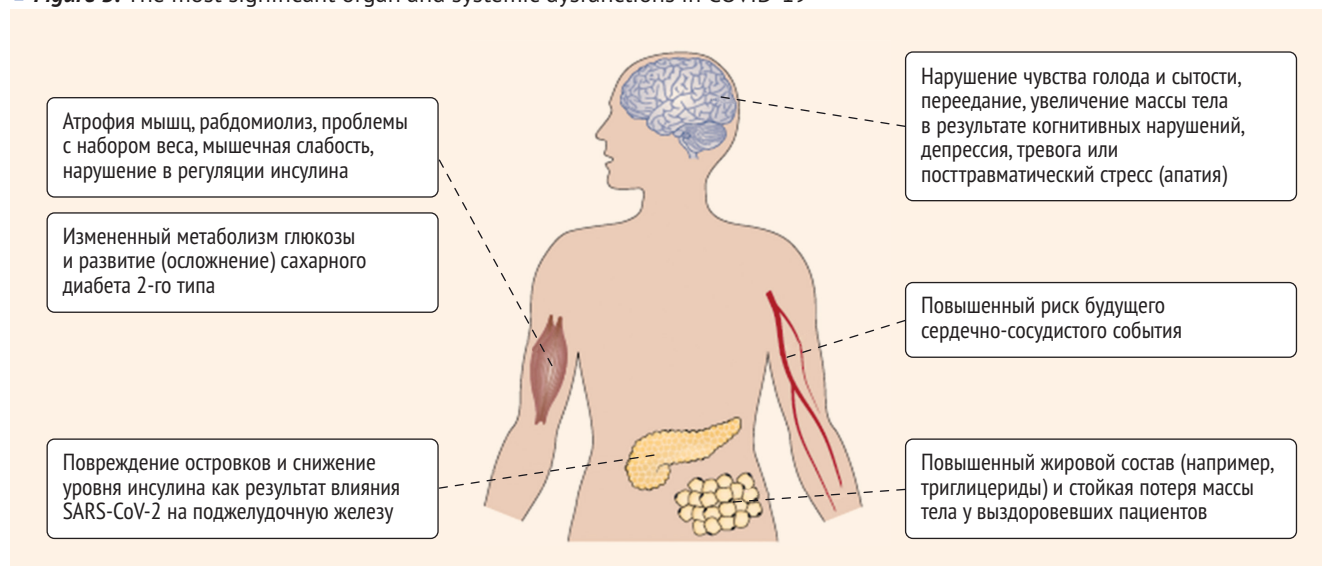
ток, митохондриальной дисфункции, маркеры кетогенеза, дисрегуляции обмена углеводов и бета-окисления жирных кислот; маркеры метаболизма разветвленных аминокислот; маркеры метаболизма ароматических аминокислот (фенилаланина и тирозина); маркеры метаболизма триптофана; маркеры метаболизма щавелевой кислоты (оксалатов); маркеры достаточности витаминов; маркеры кофакторного метилирования; маркеры детоксикации и эндогенной интоксикации; маркеры интоксикации производными бензола; маркеры дисбиоза кишечника (моча разовая);

■ **аминокислоты в плазме крови:** экспертное количественное исследование для выявления функциональных метаболических изменений (48 показателей): аргинин (Arg), валин (Val), гистидин (His), метионин (Met), треонин (Thr), лейцин (Leu), лизин (Lys), изолейцин (Ile), триптофан (Trp), фенилаланин (Phe), аланин (Ala), аспарагин (Asn), аспарагиновая кислота (Asp), глицин (Gly), глутамин (Gln), глутаминовая кислота (Glu), пролин (Pro), серин (Ser), таурин (Tau), тирозин (Tyr), аргинин-янтарная кислота, аргининосукцинат (Ars), гомоцитруллин (Hci), орнитин (Orn), цитруллин (Cit), аденозилгомоцистеин (Agc), гомоцистин (Hcy), цистатионин (Cys), цистеин-сульфат (SSC), цистин (Cys), альфа-аминоадипиновая кислота (Aad), пиперидиновая кислота (PA), сахаропин (Sac), гидроксипролин (Hly), гидроксипролин (Hyp), 1-метилгистидин (1-MH), 3-метилгистидин (3-MH), ансерин (Ans), бета-аланин (Bal), карнозин (Car), саркозин (Sar), альфа-аминомасляная кислота (Abu), бета-аминоизомасляная кислота (bAib), гамма-аминомасляная кислота (gAbu) и др.

■ **оксидативный стресс:** 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG), 8-гидроксигуанозин (8-OHG) и 8-гидроксигуанин (8-OHGua) в моче – маркеры оксидативного повреждения нуклеиновых кислот + коэнзим Q₁₀ общий (убихинон) в крови.

По ранее опубликованным данным исследований установлено, что при инфицировании организма различной вирусной инфекцией происходят изменения в метаболических процессах организма [9–11]. Поэтому анало-

- **Рисунок 3.** Наиболее значимые органные и системные дисфункции при COVID-19
- **Figure 3.** The most significant organ and systemic dysfunctions in COVID-19



гичные нарушения могут встречаться и при новой коронавирусной инфекции, в связи с чем предполагаются множественные нарушения в цикле Кребса.

Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты) – конечный путь окисления углеводов, липидов и белков в митохондриях – является процессом, в котором сходятся все метаболические окислительные пути. При расщеплении углеводов из одной молекулы глюкозы синтезируется две молекулы пировиноградной кислоты (ПВК). С помощью пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса пируват превращается в ацетил-КоА, ацетильная группа которого в дальнейшем метаболизируется для получения энергии (АТФ). Для нормальной работы такого процесса важно наличие кофакторов (витамина B_1 , B_2 , B_3 , B_5 и альфа-липоевой кислоты) [12].

При нарушении в работе митохондрий в результате недостатка кислорода или повышенной потребности в нем, а также при дефиците кофакторов цикла Кребса происходит накопление ПВК (пирувата). Организм в таком случае переключается на менее эффективное производство энергии (анаэробное), а избыток ПВК превращается в таком случае в молочную кислоту (лактат). Накопление же молочной кислоты будет нарушать кислотно-щелочной баланс и приводить к развитию метаболического ацидоза (лактат-ацидоза) и, как следствие, нарушению работы всех ферментных систем организма (так как ферменты – это белки, работа которых в кислой среде нарушается) [13, 14]. В таком случае митохондриальная дисфункция может быть выявлена путем определения пирувата и лактата в плазме и моче, а также их соотношения (лактат/пируват).

Помимо дисфункции митохондрий во время развития интенсивного иммунного ответа организма, а также при длительном повышенном уровне кортизола происходит избыточный синтез квинолиновой кислоты под влиянием IFN- γ . Квинолиновая кислота стимулирует NMDA-рецепторы, приводя к нейротоксичности, а также ингибирует глутаминсинтетазу, увеличивая локальную концентрацию глутамата, который при длительно действующих высоких уровнях

также является нейротоксичным (эксайтотоксичным) и в сочетании с высокими уровнями квинолиновой кислоты действует в синергии как агент, который запускает каскад патологических нейробиологических (нейробиохимических) реакций, вызывающих когнитивные, астенические, эмоциональные нарушения, расстройства сна и др. Кроме того, квинолиновая кислота вызывает развитие окислительного стресса и может оказывать цитотоксичный эффект на митохондрии нейронов [15]. Данные нарушения метаболических процессов отмечались и ранее, при других инфекционных процессах. Общим следствием вирусного инфицирования является активация метаболизма глюкозы, вызывающая усиление аэробного гликолиза в клетках и изменение направления метаболизма липидов [16, 17]. В метаболизме липидов начинают преобладать анаболические процессы.

Помимо потребности в различных источниках энергии со стороны организма, установлено, что энергия необходима и наиболее распространенным вирусам для поддержания своего жизненного цикла (репликации и синтеза белков).

Особенности гликолиза и распространения вирусной инфекции

Глюкоза метаболизируется в пируват в процессе гликолиза. Затем пируват перемещается в митохондрии, преобразуется в ацетил-КоА, входит в цикл трикарбоновых кислот, полностью окисляется, а принадлежащие ему электроны связываются в молекулах NADH и $FADH_2$ и направляются в цепь переноса электронов, функционирование которой требует притока кислорода. В анаэробных условиях глюкоза в основном используется для гликолиза, где она метаболизируется до пирувата, а затем превращается в лактат и выкачивается из клетки.

Хотя многие вирусы активируют гликолиз, его точная роль в репликации вирусов и во время латентных инфекций не совсем ясна. Если потребление и утилизация глюкозы увеличиваются, АТФ может вырабатываться быстрее за счет аэробного гликолиза. Следовательно, вирусы, воз-

можно, эволюционировали, чтобы индуцировать гликолиз как быстрый источник АТФ для репликации. При изучении онкологических процессов было показано, что аэробный гликолиз увеличивает биомассу для растущей клетки [18]. Вирусам может потребоваться эта биомасса для репликации или для поддержания латентно инфицированных клеток. Повышенное потребление глюкозы может также потребоваться для питания других метаболических путей во время вирусной инфекции. Важно отметить, что синтез жирных кислот необходим для репликации многих вирусов, и повышенное содержание глюкозы может поддерживать этот путь во многих инфицированных вирусом клетках [9].

Особенности синтеза жирных кислот и потребность в них вирусов

Синтез жирных кислот лежит в основе синтеза липидов, которые необходимы клетке для увеличения производства мембран, а также для других процессов. В основе синтеза жирных кислот лежит производство пальмитата из ацетил-КоА и малонил-КоА в реакции, которая требует NADPH и катализируется ферментативным комплексом, называемым синтазой жирных кислот. В клетках млекопитающих углеродные субстраты для синтеза жирных кислот обычно получают из цитрата – промежуточного продукта цикла трикарбоновых кислот. После синтеза пальмитат может далее метаболизироваться в ряд длинноцепочечных жирных кислот, которые затем могут использоваться в производстве липидов для биосинтеза мембран, образования везикул и липидных капель. Жирные кислоты также могут расщепляться бета-окислением с образованием энергии. Важно отметить, что многие вирусы индуцируют и требуют синтеза жирных кислот на определенном этапе своего жизненного цикла в организме инфицированных людей [9].

Глутаминолиз и его роль в развитии вирусной инфекции

В то время как глутамин является незаменимой аминокислотой, внеклеточный глутамин часто импортируется для множественных клеточных метаболических путей. Глутамин может быть использован для производства глутатиона, аммиака и синтеза пуринов и, помимо этого, является донором азота в реакциях синтеза. Важно отметить, что глутамин может использоваться при глутаминолизе, при котором глутамин превращается в глутамат, а затем в альфа-кетоглутарат. Альфа-кетоглутарат поступает в митохондрии, где может использоваться в качестве промежуточного метаболита в цикле трикарбоновых кислот. Было показано, что ряду вирусов для репликации требуется глутамин [9]. В результате вирусное инфицирование создает условия для ослабления клеточного энергообеспечения.

КЛЕТОЧНО-ИММУННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ВАЖНЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОСТВИРУСНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТА

Оценка воспалительного статуса возможна по количеству нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ). Повышенный уровень нейтрофилов в крови является ранним индикатором инфекции SARS-CoV-2, предска-

вая тяжелое респираторное заболевание и худшие исходы заболевания [19, 20]. Выявлена патогенетическая роль НЭЛ при различных тромботических процессах, включая сепсис [21–23], тромбоз различной локализации [24, 25] и дыхательную недостаточность [26, 27].

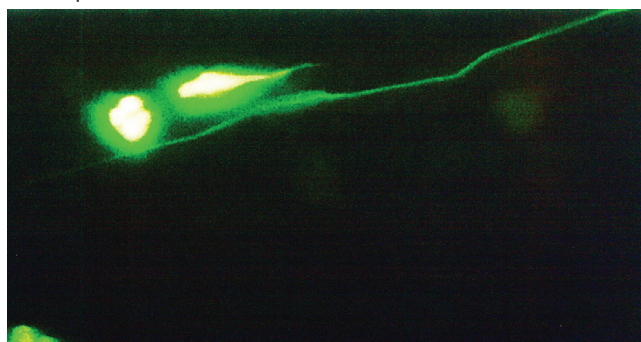
НЭЛ представляют собой внеклеточные сети (нити) ДНК, гистонов, микробицидных белков и окислительных ферментов, которые выделяются нейтрофилами, однако если происходит гиперактивация нейтрофилов, НЭЛ могут провоцировать развитие воспалительного процесса и тромбозы [28, 29]. Сегодня установлено, что высокое количество НЭЛ часто встречается у госпитализированных пациентов с COVID-19 [30]. Так как многие процессы развития системных осложнений COVID-19 связаны с высоким уровнем цитокинов (рис. 3), которые, в свою очередь, повышаются ввиду гиперактивации нейтрофилов и формирования НЭЛ, то, вероятно, изучение количества НЭЛ и их морфологии позволит прогнозировать развитие этих осложнений [23, 31–36].

Несмотря на большое количество методик, которые позволяют оценивать количество НЭЛ, оценка морфологии НЭЛ как ключевой параметр для прогнозирования осложнений и оценки текущего воспалительного статуса для большинства методик все же остается недоступной. В 2019–2020 гг. нашим коллективом был разработан инновационный метод, который позволяет оценивать морфологию НЭЛ, а сформированная база знаний к этому моменту позволяет коррелировать эти данные с клинической картиной воспалительного процесса у пациента. Метод описан в серии наших предыдущих работ, а также в заявке на выдачу патента Российской Федерации 2021104936 [37–39]. Оригинальный материал по клиническому значению отдельных морфологических типов НЭЛ будет опубликован в скором времени в отдельной работе. Примеры представлены на рис. 4–6.

По имеющимся данным, полученным в ходе проводимых нами работ, установлено, что форма ловушки при инфекционном процессе может указывать на текущий воспалительный статус пациента. Сетевидная форма НЭЛ – это острый инфекционно-воспалительный процесс с благоприятным течением и прогнозом, нитевидная форма НЭЛ часто встречается при асептическом воспалительном процессе, облаковидная форма НЭЛ характерна для некротического процесса с неблагоприятным прогнозом.

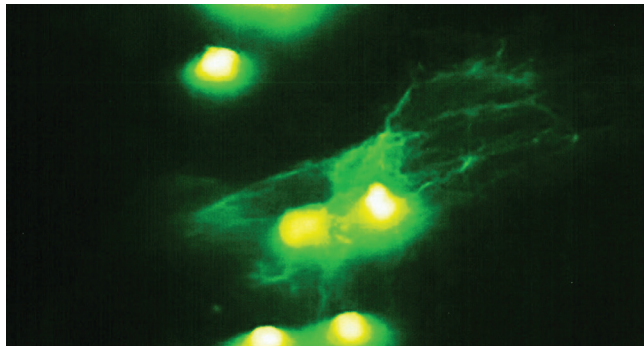
● **Рисунок 4.** Экстраклеточные ловушки, которые образовывали нейтрофилы в нитевидной форме

● **Figure 4.** Extracellular traps that produced filamentous neutrophils



● **Рисунок 5.** Экстраклеточные ловушки, которые образовывали нейтрофилы в сетевидной форме

● **Figure 5.** Extracellular traps that produced reticular neutrophils



Как известно, иммунная система в целом делится на врожденную и адаптивную иммунные системы. Адаптивная иммунная система состоит из трех основных типов клеток: В-клеток, Т-лимфоцитов CD4 и Т-клеток CD8. В-клетки вырабатывают антитела, CD4 Т-клетки обладают рядом вспомогательных и эффекторных функций, CD8 Т-лимфоциты способны распознавать и уничтожать инфицированные клетки. Адаптивный иммунный ответ важен для контроля и уничтожения почти всех вирусных инфекций, вызывающих заболевания у людей, а также для формирования иммунной памяти и присоединения вторичной бактериальной инфекции после SARS-CoV-2.

Мы полагаем, что следующим этапом оценки воспалительного статуса пациента в постковидный период на 4–12-й нед. является оценка клеток адаптивного иммунитета. Определяется содержание в периферической крови и в культуре *in vitro* лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD72, CD38, CD25, CD71, HLA-DR, CD95, CD54. Роль каждого из перечисленных показателей представлена в *таблице*.

Далее рассмотрим клинические портреты пациентов с постковидным синдромом, наиболее распространенные осложнения этого периода, а также механизмы их развития и возникающие в связи с этим метаболические, клеточные, тканевые нарушения, приводящие в итоге к тканной и органной дисфункциям.

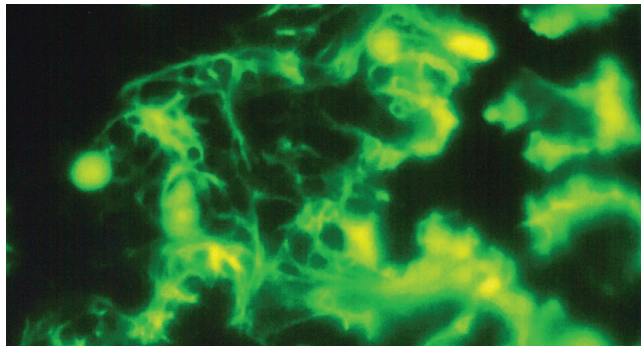
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Г.Л., 57 лет, перенесла двустороннюю вирусную пневмонию, вызванную COVID-19, в конце марта 2021 г. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. В течение ближайшего времени после выписки у пациентки оставались актуальные жалобы на сохраняющуюся общую слабость, одышку, субъективное и объективное снижение мышечной силы, неустойчивость походки, неуверенность, тревожность и нарушения сна. По совокупности жалоб и данным объективного клинического статуса у пациентки преобладают метаболический и неврологический компоненты.

За время пребывания в отделении медицинской реабилитации пациентке был проведен курс реабилита-

● **Рисунок 6.** Экстраклеточные ловушки, которые образовывали нейтрофилы в облаковидной форме

● **Figure 6.** Extracellular traps that produced cloud-shaped neutrophils



● **Таблица.** Роль поверхностных антигенов в оценке воспалительного статуса у пациентов

● **Table.** The role of surface antigens in assessing the inflammatory status in patients

Маркеры лимфоцитов	Значение при воспалении
Т-лимфоциты	
CD3	Численность Т-лимфоцитов
CD4	Т-хелперы/индукторы
CD8	Цитотоксические Т-лимфоциты
В-лимфоциты	
CD20	Численность В-лимфоцитов
CD72	В-лимфоциты, способные к высокоинтенсивному синтезу Ig
CD38	Разрешение воспаления (синтез NADP)
Активационные маркеры лимфоцитов	
CD23	Маркер активации В-лимфоцитов
CD25	Часть рецептора к IL-2 на лимфоцитах, маркер ранней активации
CD71	Рецептор трансферрина (отражает пролиферативную активность лимфоцитов)
HLA-DR	Маркер зрелых активированных лимфоцитов
CD95	Индуктор активационного апоптоза
CD54, ICAM-1	Рецептор адгезии (обеспечивает выход клеток в зону воспаления)

онных мероприятий, включающий в себя лечебную физкультуру:

- дыхательную гимнастику для профилактики гипостатических явлений в легких, улучшения подвижности грудной клетки;
- комплекс упражнений ЛФК, направленных на восстановление функции дыхания, профилактики пневмофиброза и дыхательной недостаточности;
- гипо-гипероксическую тренировку;
- физиотерапевтическое лечение: СМТ-терапию шейно-грудного отдела позвоночника, по проекции легких, ручной массаж шейно-грудного отдела позвоночника, игло-рефлексотерапию.

Также оценивалась динамика на 7-й и 14-й дни пребывания в стационаре по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, шкале оценки базовой функциональной активности Бартела, шкале астенического состояния (ШАС), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Сводные данные представлены на рис. 7.

■ Монреальская шкала – скрининг когнитивных нарушений. Результаты варьируются между 0 и 30 баллами. Оценка в 26 баллов и более считается нормой. В одном исследовании результат людей без когнитивных нарушений составил в среднем 27,4 балла; у людей с умеренными когнитивными нарушениями – 22,1.

■ Шкала Бартела используется для определения исходного уровня активности пациента, а также для проведения мониторинга с целью определения самостоятельности пациента. Суммарный балл – 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствуют полной зависимости от посторонней помощи, от 21 до 60 баллов – выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов – умеренной, от 91 до 99 баллов – легкой зависимости в повседневной жизни.

■ ШАС предназначена для экспресс-диагностики когнитивных нарушений. Результаты теста могут быть интерпретированы следующим образом: 30–50 баллов – отсутствие астении; 51–75 – слабая астения; 76–100 – умеренная астения; 101–120 – выраженная астения.

■ Шкала HADS для определения уровня тревоги и депрессии не вызывает затруднений у пациента: 0–7 баллов – нет отклонений, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога / депрессия и 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога / депрессия.

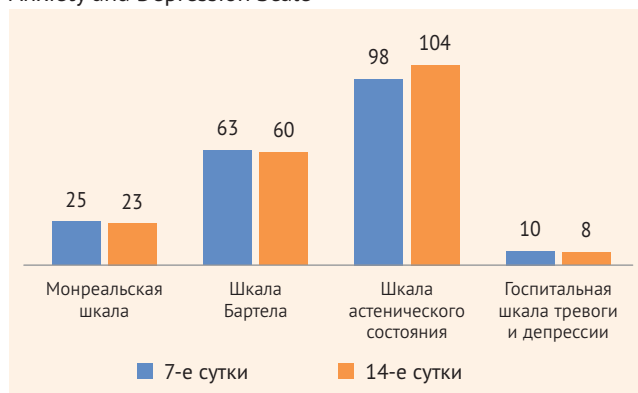
По данным оценки нескольких шкал отмечается нарастание астении и неврологических нарушений у пациента, несмотря на его пребывание в стационаре и оказание комплексной реабилитационной помощи.

В результате комплексного скрининга, проведенного пациенту в двух точках на 7-й и 14-й день госпитализации в постковидный период, отмечается тенденция к развитию метаболического ацидоза, преимущественно лактацидоза, с прогрессирующим увеличением выделяемой молочной кислоты в моче, постепенным повышением пировиноградной кислоты и нарушением дальнейшей митохондриальной функции. Данные приведены на рис. 8.

На фоне сохраняющейся гипоксии остается тенденция к анаэробному распаду глюкозы – гликолизу, что дополнительно провоцируется нарушением аминокислотного обмена, в особенности превалирование кинуренинового пути обмена триптофана с накоплением ксантуреновой кислоты. В физиологических условиях метаболизм триптофана реализуется в печени с участием фермента триптофан-диоксигеназы (TDO) через образование кинуренинов, однако в процессе и результате воспалительной реакции экспрессируется фермент индоламин-диоксигеназа (IDO) за пределами печени, а именно в легких, почках, кровеносной системе и ЦНС. При этом внепеченочный путь обмена триптофана начинает превалировать над печеночным. Экспрессия фермента IDO усиливается провоспалительными цитокинами (интерфероном γ (IFN- γ)) и блокируется противовоспалительным интерлейкином 4 (ИЛ-4) [40].

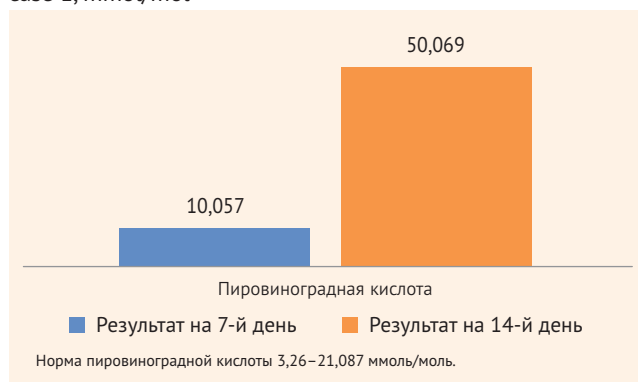
● **Рисунок 7.** Сводная оценка баллов, набранных по Монреальской шкале, шкале Бартела, шкале астенического состояния, по госпитальной шкале тревоги и депрессии

● **Figure 7.** Evaluation summary of scores determined using the Montreal Scale, Bartel Scale, Asthenic State Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale



● **Рисунок 8.** Уровень пировиноградной кислоты у пациента в клиническом случае 1, ммоль/моль

● **Figure 8.** The pyruvic acid level in a patient in clinical case 1, mmol/mol

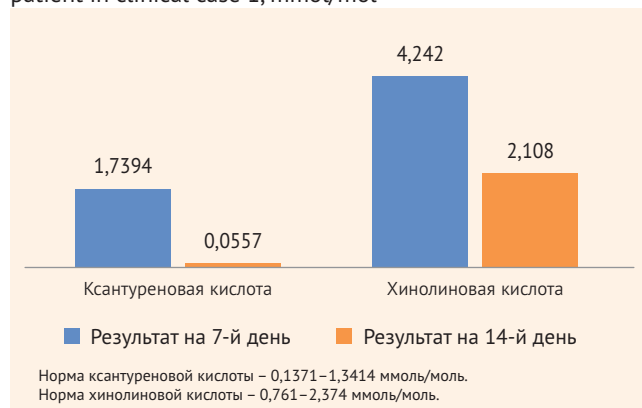


Кинурениновый путь обмена триптофана играет значительную роль в метаболизме глюкозы, активируя гликолиз [41], в результате чего гликоген утилизируется и образуется побочный продукт – молочная кислота. Хинолиновая кислота блокирует глюконеогенез [42], что может нарушать получение клетками глюкозы из аминокислот после их дезаминирования. Ксантуреновая кислота образует с инсулином комплекс, который не способен взаимодействовать с инсулиновым рецептором. Образование подобного комплекса затрудняет углеводный обмен и существенно увеличивает скорость развития метаболического синдрома [40, 42] и сахарного диабета [43]. С учетом значимости метаболического синдрома в развитии осложнений после перенесенной вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, потребность в коррекции развивающихся изменений выходит на передний план. Данные по хинолиновой и ксантуреновой кислотам представлены на рис. 9.

Стоит отметить, что биодоступность триптофана для центральной нервной системы зависит главным образом от конкуренции с аминокислотами – тирозином, валином, лейцином, изолейцином и фенилаланином за связывание с белком-переносчиком [44]. По результатам нашего наблюдения концентрации разветвленных аминокислот (лейцина,

● **Рисунок 9.** Уровень хинолиновой и ксантуреновой кислот у пациента в клиническом случае 1, ммоль/моль

● **Figure 9.** The quinolinic and xanthurenic acid levels in a patient in clinical case 1, mmol/mol



изолейцина и валина) в период после выписки из стационара снижаются, что связано с вовлечением мышечной ткани в гиперкатаболические процессы. Обмен фенилаланина также значительно изменяется, т.к. на фоне воспалительного процесса и роста концентрации провоспалительных цитокинов частично блокируется метаболизм фенилаланина и образуются побочные продукты – (пара-гидроксифенил)молочная и (пара-гидроксифенил)пировиноградная кислоты, оказывающие нейротоксическое действие. Данные по модифицированному фенилаланину представлены на *рис. 10*.

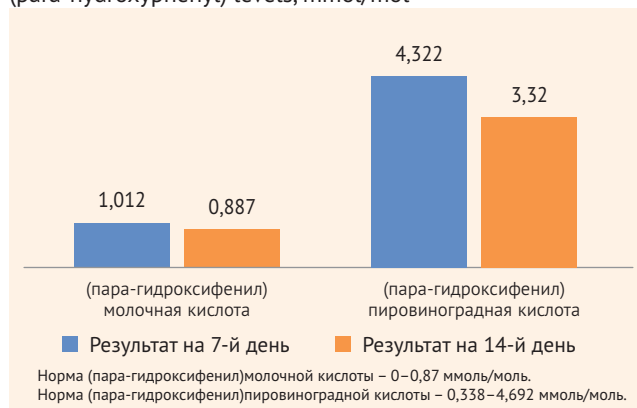
Некоторые метаболиты кинуренина также непосредственно способствуют нейродегенеративным изменениям в головном мозге, хинолиновая кислота – сильный агонист N-метил-D-аспартатных глутаматных рецепторов (NMDA-R), избыточная стимуляция которых вызывает вход ионов кальция внутрь клетки, активацию внутриклеточных протеаз и генерацию активных форм кислорода и азота [15, 45, 46]. Каскад патологических реакций эксайтотоксичности совместно с нарушением обмена глюкозы в нейрональной ткани может приводить к гибели нервных клеток и появлению неврологических симптомов в структуре постковидного синдрома.

Осложняет реабилитационный процесс у исследуемой пациентки текущее нарушение обмена коэнзима Q_{10} , отмечается значительное накопление 3-гидрокси-3-метил-глутаровой кислоты (меглутол), нарушение кофакторного метилирования и прогрессирующего иммунодефицитного состояния с развитием синдрома избыточного бактериального роста. Данные по меглутолу представлены на *рис. 11*.

Увеличивает риски сердечно-сосудистых и метаболических осложнений накопление в крови гиперметилованных форм аргинина – асимметричного диметиларгинина (АДМА) и симметричного диметиларгинина (СДМА). Значение этих соединений в организме состоит в их влиянии на продукцию оксида азота – основного фактора релаксации эндотелия и поддержания интимы сосудов и сосудистого эндотелия в функциональном состоянии. В нормальных физиологических условиях синтезированный в эндотелиоцитах NO мигрирует в лежащие ниже миоциты стенок сосудов и активирует растворимую гуанилатциклазу, что повышает содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), понижа-

ет концентрацию ионов кальция и расслабляет гладкомышечные клетки, обеспечивая кровоснабжение тканей.

Кроме того, эта цепь реакций предупреждает тромбообразование за счет блокирования агрегации тромбоцитов, окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), экспрессии молекул адгезии, адгезии тромбоцитов и моноцитов на стенке сосудов. Нарушение нормальной продукции NO затрагивает практически все процессы, связанные с функционированием сосудистой системы организма.



ет концентрацию ионов кальция и расслабляет гладкомышечные клетки, обеспечивая кровоснабжение тканей.

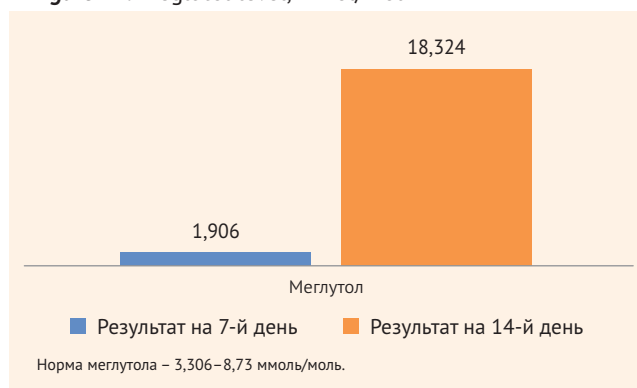
Важным процессом, детерминирующим продукцию NO, является транспорт L-аргинина из кровотока в эндотелиальные клетки. В число причин снижения биодоступности оксида азота для клеток входит и повышенный уровень АДМА. При этом наблюдается снижение активности фермента диметиларгининдиметиламиногидролазы (ДДАГ), катализирующего деградацию АДМА. Кроме того, этот фермент чувствителен к окислительному стрессу. Состояние гипергликемии увеличивает продукцию активных форм кислорода и тем самым вносит вклад в снижение активности ДДАГ и накоплению АДМА [47–49]. Взаимосвязь между окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией отражается в уровне АДМА [50, 51]. Данные представлены на *рис. 12*.

Факт того, что SARS-CoV-2, взаимодействуя с локализованными в эндотелии кровеносных сосудов рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, вызывает развитие повреждения эндотелия, повышение проницае-

Факт того, что SARS-CoV-2, взаимодействуя с локализованными в эндотелии кровеносных сосудов рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, вызывает развитие повреждения эндотелия, повышение проницае-

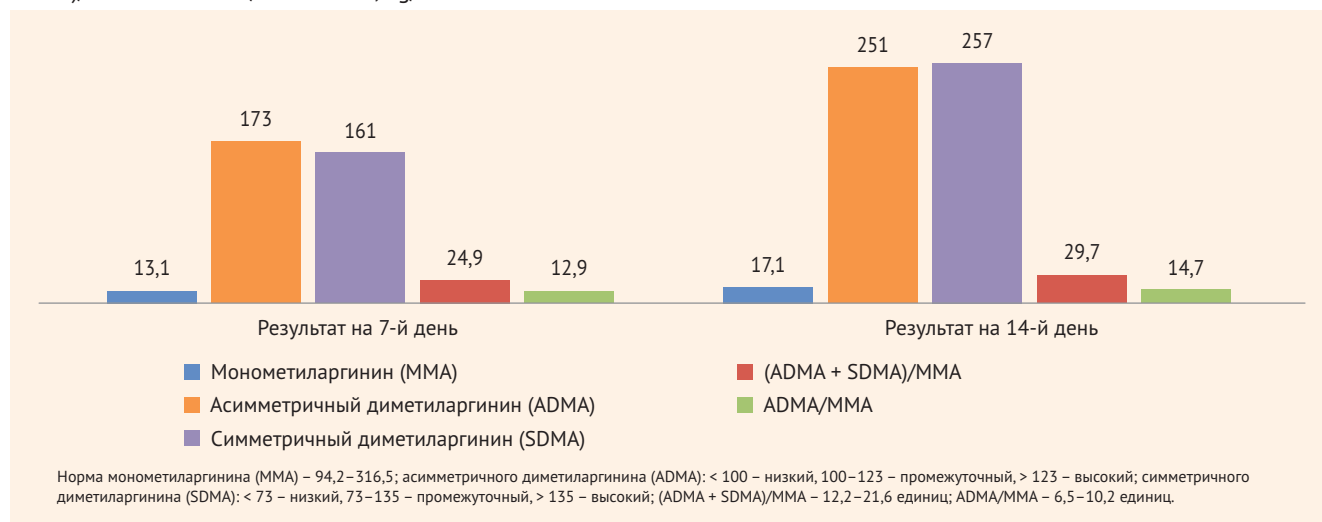
● **Рисунок 11.** Уровень меглутола, ммоль/моль

● **Figure 11.** Meglutol level, mmol/mol



● **Рисунок 12.** Уровни монометиларгинина (MMA), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) и соотношений (ADMA + SDMA)/MMA и ADMA/MMA, нг/мл

● **Figure 12.** Monomethylarginine (MMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and (ADMA + SDMA)/MMA and ADMA/MMA ratios, ng/ml



мости, нарушение микроциркуляции, развитие сосудистой тромбофилии и тромбообразование, дополнительное повреждение эндотелия и устойчивая вазоконстрикция, опосредованная АДМА, приводят к потенцированному и быстрому развитию эндотелиальной дисфункции, что в дальнейшем опосредует развитие сердечно-сосудистых осложнений и появление новых жалоб в период после перенесенной инфекции COVID-19.

На основании данных скрининга можно сделать следующие клинически значимые выводы о развитии органических и системных дисфункций по описанным метаболическим маркерам:

- сосудистый: развитие эндотелиальной дисфункции;
- метаболический: метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот;
- неврологический: нейротоксичность;
- иммунный: снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции.

Данные выводы сделаны на основании проведенного комплексного скрининга и полностью соответствуют динамике состояния пациента по результатам клинической оценки с помощью нескольких шкал.

Также заслуживает внимания оценка воспалительного статуса на основании оценки НЭЛ и их морфологии. У больного регистрируются НЭЛ в нитевидной форме, как показано на рис. 4. НЭЛ на 7-й день не определяются, а при исследовании на 14-й день обнаруживается 0,5% НЭЛ от общей численности нейтрофилов. Все это указывает на сохраняющийся асептический воспалительный процесс. Его клиническая оценка – вопрос дальнейших исследований с точки зрения корреляции показателей численности НЭЛ нитевидной формы, длительности их присутствия, а также биохимических и клинических показателей пациента.

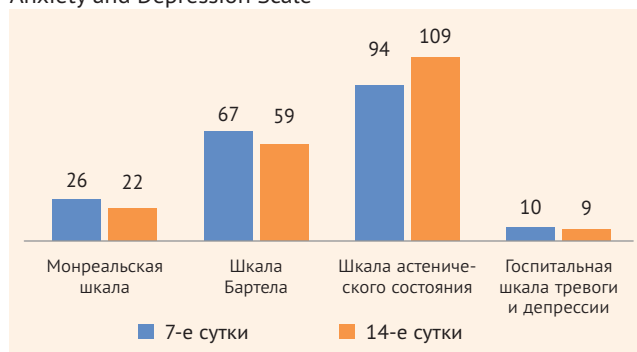
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Г.А., 76 лет, поступил в стационар после перенесенного COVID-19 с сопутствующей двусторонней пневмонией. Из сопутствующих заболеваний у пациента артериальная гипертензия 3-й степени 2-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4, атеросклероз брахиоцефальных артерий, сахарный диабет 2-го типа.

После перенесенной пневмонии у пациента наблюдались ухудшение соматического состояния, резкая слабость в нижних конечностях, иммобилизация, грубое снижение мышечной силы в кистях, нижний вялый парез, парестезия по типу носков и перчаток. Лечебные мероприятия проводились аналогично лечению пациента в клиническом случае 1. Также оценивалась динамика на 7-й и 14-й дни пребывания в стационаре по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, шкале оценки базовой функциональной активности Бартела, шкале астенического состояния (ШАС), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Сводные данные представлены на рис. 13.

● **Рисунок 13.** Сводная оценка баллов, набранных по Монреальской шкале, шкале Бартела, шкале астенического состояния, по госпитальной шкале тревоги и депрессии

● **Figure 13.** Evaluation summary of scores determined using the Montreal Scale, Bartel Scale, Asthenic State Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale



По данным оценки нескольких шкал у пациента отмечается нарастание астении и неврологических нарушений, несмотря на пребывание в стационаре и получение комплексной реабилитационной помощи.

В период наблюдения и проводимых исследований на 7-й и 14-й дни госпитализации у пациента наблюдалось выраженное нарастание метаболического ацидоза с повышением уровня молочной кислоты в моче до 332,983 ммоль/моль креатинина (при норме до 28,79 ммоль/моль креатинина). Данные представлены на рис. 14.

Также обращает на себе внимание рост концентрации пировиноградной кислоты до 126,496 ммоль/моль креатинина (при норме до 21,087 ммоль/моль креатинина), появление в моче высокой концентрации 8-гидроксигуанина (99,21 ммоль/моль креатинина при норме до 63,6 ммоль/моль). Появление 8-гидроксигуанина свидетельствует о развитии каскада реакций оксидативного стресса и вследствие повреждения ДНК и РНК. Данные представлены на рис. 15.

Следует отметить прогрессирующее нарастание концентрации АДМА и СДМА в крови в период госпитализации, а также развитие нарушения синтеза коэнзима Q₁₀ и выраженного снижения кофакторного метилирования и обмена глутатиона в процессе второй фазы детоксикации в печени. Данные представлены на рис. 16.

У пациента Г.А. на первый план в клинической картине постковидного синдрома выходит неврологический компонент за счет катастрофически быстрого прогрессирования эндотелиальной дисфункции, нейротоксичности метаболитов кинуренинового пути, неконтролируемого развития оксидативного стресса и метаболического ацидоза с последующим развитием пареза нижних конечностей.

В одной из работ [52] авторы показывают, что симптомы и признаки тяжелого течения вирусной инфекции COVID-19 соответствуют клинической картине, наблюдаемой при эндотелиальной дисфункции, что позволяет рассматривать вирусную инфекцию как компонент патофизиологической цепи, приводящей к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, ранее выдвинутые предположения о том, что инфекция, в т. ч. и корона-вирусная, может запускать и ускорять процессы, повреждающие эндотелий, подтверждается на примере описываемого пациента [53, 54]. При этом повреждения эндотелия могут быть следствием как прямого воздействия вируса через сигнальные пути, так и в результате гиперпродукции провоспалительных медиаторов и компонентов системы свертывания крови. Для пациентов с острым респираторным синдромом была отмечена склонность к тромбозам (тромбоцитоз и увеличение времени активации тромбопластина) [55].

● **Рисунок 14.** Уровень молочной кислоты, пировиноградной кислоты, 8-гидроксигуанина

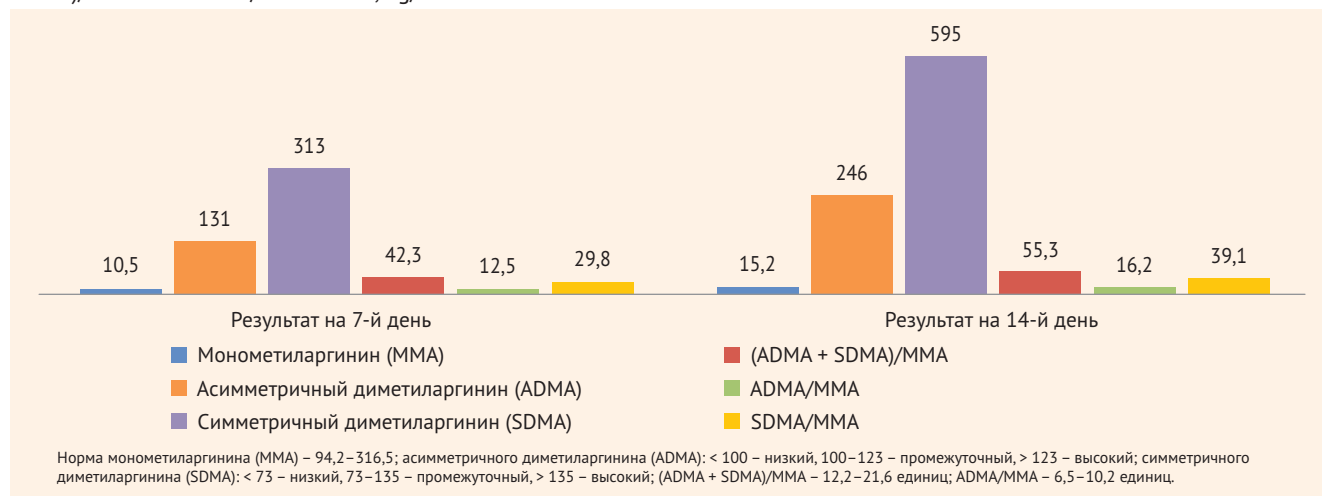
● **Figure 14.** Lactic acid, pyruvic acid, 8-hydroxyguanine levels



Для рассмотрения возможна и противоположная ситуация: наличие у человека клинической картины эндотелиальной дисфункции можно считать фактором риска тяжелого течения инфекционного заболевания [56]. Так, у описываемого пациента значительно ярче выявляется вторичный иммунодефицит и отмечается развитие вторичной грибково-дрожжевой флоры, а также накопление продуктов обмена условно-патогенной флоры кишечника.

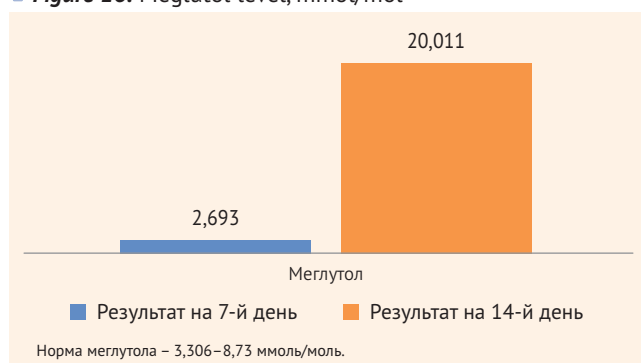
● **Рисунок 15.** Уровни монометиларгинина (MMA), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) и соотношений (ADMA + SDMA)/MMA, ADMA/MMA и SDMA/MMA, нг/мл

● **Figure 15.** Monomethylarginine (MMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and (ADMA + SDMA)/MMA and ADMA/MMA ratios, ng/ml



● **Рисунок 16.** Уровень меглутола, ммоль/моль

● **Figure 16.** Meglutol level, mmol/mol



На основании данных скрининга можно сделать следующие клинически значимые выводы о развитии органических и системных дисфункций по описанным метаболическим маркерам:

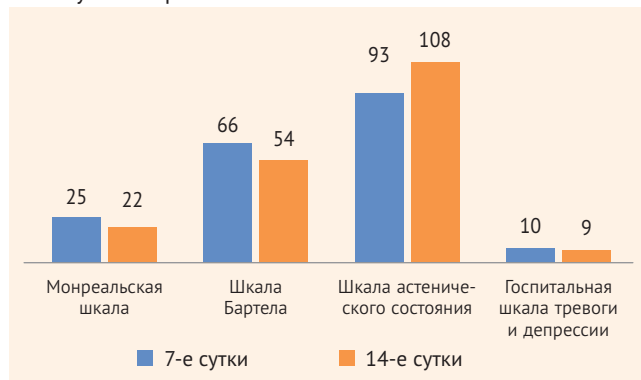
- сосудистый: развитие эндотелиальной дисфункции;
- метаболический: метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот;
- неврологический: нейротоксичность;
- иммунный: снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции.

Данные выводы сделаны на основании проведенного комплексного скрининга и полностью соответствуют динамике состояния пациента по результатам клинической оценки с помощью нескольких шкал.

Также заслуживает внимания оценка воспалительного статуса на основании оценки НЭЛ и их морфологии. У больного регистрируются НЭЛ в нитевидной форме (как показано на *рис. 4*). Количество НЭЛ на 14-й день исследования достигает 2,0% от общей численности нейтрофилов. Аналогично клиническому случаю 1 у пациента сохраняется асептический воспалительный статус, что требует дополнительного проспективного лабораторного и клинического мониторинга пациента.

● **Рисунок 17.** Сводная оценка баллов, набранных по Монреальской шкале, шкале Бартела, шкале астенического состояния, по госпитальной шкале тревоги и депрессии

● **Figure 17.** Evaluation summary of scores determined using the Montreal Scale, Bartel Scale, Asthenic State Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Г.Г., 83 года, поступил под наблюдение после перенесенной коронавирусной инфекции с сопутствующей двусторонней пневмонией. У пациента имеется сопутствующая соматическая патология в виде артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Лечебные мероприятия проводились аналогично лечению пациента в клиническом случае 1.

Также оценивалась динамика на 7-й и 14-й дни пребывания в стационаре по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, шкале оценки базовой функциональной активности Бартела, шкале астенического состояния (ШАС), по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Сводные данные представлены на *рис. 17*.

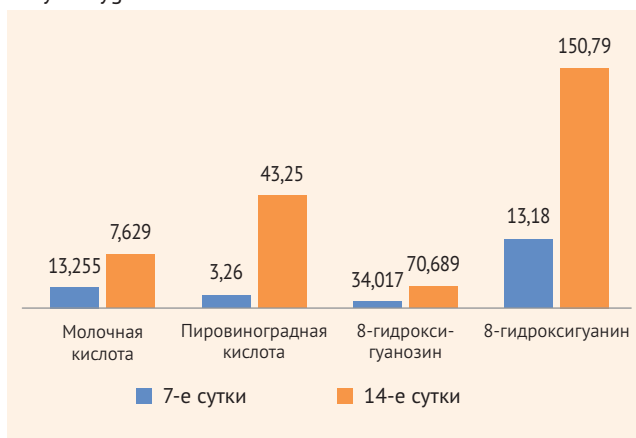
По данным метаболического скрининга отмечается митохондриальная дисфункция с выраженным повышением пировиноградной и молочной кислот. Также в условиях стационара отмечается нарастание концентрации 8-гидроксигуанидина в моче и 8-гидроксигуанидина. У данного пациента отмечаются уже характерные для постковидного синдрома нарушения обмена разветвленных и ароматических аминокислот, накопление продуктов кинуренинового пути, а также грубое нарушение систем детоксикации, что обуславливает затяжную астеноневротическую симптоматику, нестабильность артериального давления и гликемического статуса пациента. Данные представлены на *рис. 18*.

Коронавирусная инфекция при тяжелом течении относится к мультисистемным заболеваниям, т. к. поражает не только респираторный тракт, но и другие системы органов. В первую очередь страдает сердечно-сосудистая система, но не исключается поражение центральной нервной (ЦНС), выделительной и эндокринной систем [57].

Генерализованный характер поражения организма и лавинообразное нарастание тяжести симптоматики часто маскируют основной патологический триггер тяжелого состояния пациента. ADMA как маркер эндотелиальной дисфункции и показатель дефицита продукции NO может использоваться для оценки и прогнозирования течения заболевания, а также риска развития осложнений со сторо-

● **Рисунок 18.** Уровень молочной кислоты, пировиноградной кислоты, 8-гидроксигуанидина и 8-гидроксигуанидозина

● **Figure 18.** Lactic acid, pyruvic acid, 8-hydroxyguanine and 8-hydroxyguanosine levels



ны сердечно-сосудистой и нервной систем [58]. Поражение эндотелия, дефицит продукции NO и (или) аргинина в клетках могут рассматриваться как основные мишени для разработки терапевтических средств. Оценка эффективности подобных препаратов может производиться с помощью выявления изменений уровня ADMA [59].

Кроме того, отдаленные последствия перенесенной коронавирусной инфекции все еще являются предметом исследований, проводимых в масштабах целых стран и регионов. В разработке национальных программ, позволяющих отслеживать состояние здоровья переболевших людей, в особенности приближенных по возрасту к группе риска повторного инфицирования и возрастных заболеваний, измерение ADMA также может оказаться крайне полезным и эффективным способом мониторинга [60]. Данные представлены на *рис. 19*.

На основании данных скрининга можно сделать следующие клинически значимые выводы о развитии органических и системных дисфункций по описанным метаболическим маркерам:

- **сосудистый:** развитие эндотелиальной дисфункции;
- **метаболический:** метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот;
- **неврологический:** нейротоксичность;
- **иммунный:** снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции.

Данные выводы сделаны на основании проведенного комплексного скрининга и полностью соответствуют динамике состояния пациента по результатам клинической оценки с помощью нескольких шкал.

Также заслуживает внимания оценка воспалительного статуса на основании оценки НЭЛ и их морфологии. Текущие данные указывают на отсутствие у пациента асептического воспалительного процесса, однако предполагается, что он может протекать за счет активации других экстраклеточных ловушек, например, формируемых моноцитами.

РОЛЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РАЗРЕШЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И КЛЕТОЧНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

Исходя из предложенного нами комплексного скрининга пациента выделяется комплекс метаболических нарушений, среди которых на основании описанных клинических случаев доминируют следующие факторы:

- **сосудистый:** развитие эндотелиальной дисфункции;
- **метаболический:** метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот;
- **неврологический:** нейротоксичность;
- **иммунный:** снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции.

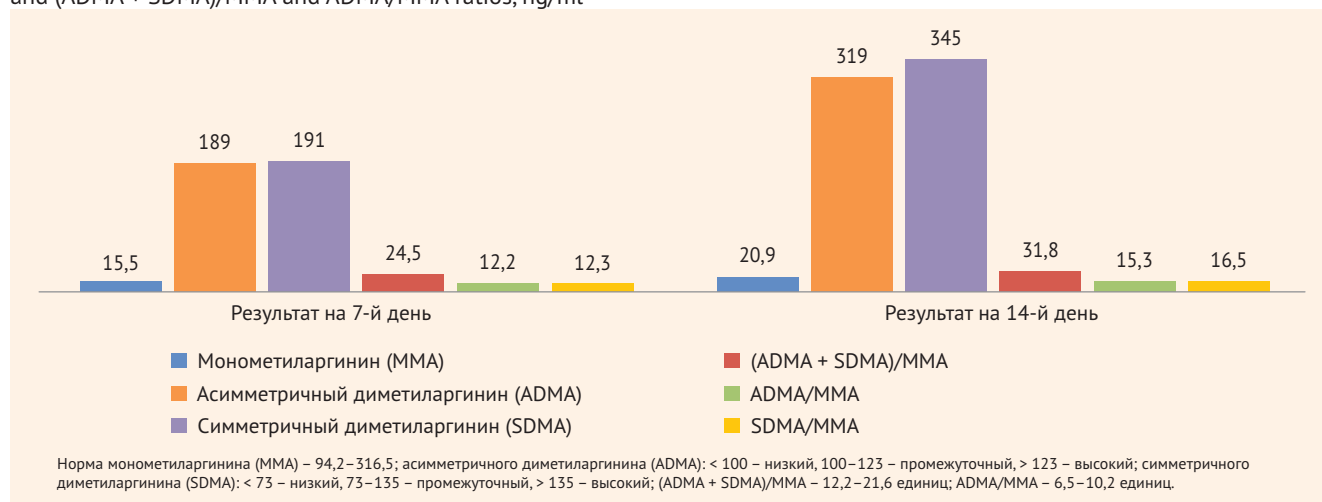
Таким образом, справедливо встает вопрос о назначении сопутствующей фармакотерапии препаратами, имеющими фармакодинамические свойства, связанные с нормализацией и восстановлением описанных процессов. Согласно списку зарегистрированных в России лекарственных средств и имеющейся информации об их фармакодинамических свойствах, можно выделить следующие препараты.

Этилметилгидроксипиридиналат (Этоксидол). Препарат является ингибитором свободнорадикальных процессов, оказывает мембранопротекторное, антиишемическое, антигипоксическое, ноотропное, некоторое противосудорожное и анксиолитическое действия, повышает устойчивость организма к стрессу. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов, к кислородозависимым патологическим состояниям (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения). Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксидоксидазы, повышает соотношение «липид – белок», уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Препарат улучшает кровоснабжение головного мозга, улучшает реологию крови, микроциркуляцию, уменьшает агрегацию тромбоцитов. *У пациентов с постковидным синдромом отмечается нарушение нескольких типов метаболических процессов, поэтому известные свойства Этоксидола, с одной стороны, по инактивации токсических метаболитов, с другой стороны, по восстановлению соотношения «липид – белок» могут иметь большое клиническое значение у пациентов с выраженными метаболическими нарушениями, сочетанными с неврологическими нарушениями. Стоит сказать и о фактически адаптогенных свойствах Этоксидола, что крайне важно в условиях развития ацидоза у таких пациентов и выброса большого количества аргинин-содержащих токсических метаболитов.*

Полидигидроксифенилентиосульфат натрия (Гипоксен). Препарат относится к классу антигипоксантов, которые снижают потребление кислорода и увеличивают работоспособность организма в экстремальных ситуациях. Препарат оказывает антигипоксическое действие за счет повышения эффективности тканевого дыхания в условиях гипоксии, особенно в органах с высоким уровнем обмена веществ (головной мозг, сердечная мышца, печень). Он обеспечивает снижение потребления кислорода при значительных физических нагрузках, улучшение тканевого дыхания, уменьшение умственного и физического утомления, успешное выполнение трудоемких физических операций. *Исходя из известных фармакологических свойств препарата Гипоксен, можно предположить, что его назначение может улучшить биохимические показатели пациентов с метаболическими нарушениями, связанные с нарушением функций митохондрий и образованием большого количества токсических для организма метаболитов. В результате это может сказаться на положительной динамике клинического состояния пациентов.*

● **Рисунок 19.** Уровни монометиларгинина (MMA), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) и соотношений (ADMA + SDMA)/MMA, ADMA/MMA и SDMA/MMA, нг/мл

● **Figure 19.** Monomethylarginine (MMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and (ADMA + SDMA)/MMA and ADMA/MMA ratios, ng/ml



ПРЕПАРАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Левокарнитин (например, Л-Карнитин Ромфарм) – средство для коррекции метаболических процессов. Оказывает метаболическое, анаболическое, антигипоксическое и антиреоеидное действия, активирует жировой обмен, стимулирует регенерацию, повышает аппетит. Является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности кофермента А (КоА). Снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул. Способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) с образованием ацетил-КоА (необходим для обеспечения активности пируваткарбоксилазы в процессе глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования АТФ). Мобилизует жир (наличие трех лабильных металлических групп) из жировых депо. Конкурентно вытесняя глюкозу, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом (в отличие от аэробного гликолиза), в связи с чем левокарнитин эффективен в условиях острой гипоксии (в т. ч. мозга) и при других критических состояниях. Вызывает незначительное угнетение ЦНС, повышает секрецию и ферментативную активность пищеварительных соков (желудочного и кишечного), улучшает усвоение пищи. Повышает порог резистентности к физической нагрузке, уменьшает степень лактат-ацидоза и восстанавливает работоспособность после длительных физических нагрузок. При этом способствует экономному расходованию гликогена и увеличению его запасов в печени и мышцах. *Препарат левокарнитин имеет важные фармакодинамические свойства, направленные на нормализацию метаболических процессов, что особенно выражено у пациентов в наших клинических случаях. Оценка степени влияния препарата на нормализацию этих процессов является важной клинической задачей.*

Группа препаратов, улучшающих метаболизм и регенерацию нервных волокон периферической нервной системы (например, Кокарнит). У большой части пациентов отмечается выраженная полинейропатия в различных ее проявлениях. Особой категорией пациентов с полинейропатией являются пациенты с сопутствующим сахарным диабетом (СД). Как известно, COVID-19 имеет более тяжелое течение у пациентов с СД, а также приводит к нарушению метаболических процессов, связанных с глюкозой. Известны фармакологические свойства комбинированных препаратов, содержащих в составе:

- трифосаденин – стимулирует метаболические процессы, улучшает энергообеспечение тканей, улучшает проведение нервных импульсов;
- кокарбоксилазу – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамин (витамина В₁). Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы, улучшает трофику нервной ткани;
- цианокобаламин (витамин В₁₂) – участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований;
- 5-дезоксадезоксиаденозилкобаламин – служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА – важной реакции метаболизма углеводов и липидов;
- никотинамид – одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание.

Обоснование применения препарата у таких пациентов заключается в том, что эта комбинация действующих веществ направлена на восстановление метаболических и клеточных нарушений, которые были продемонстрированы у описанных выше пациентов. Оценка клинического вклада данной комбинации также является важной научно-практической задачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция стала серьезным испытанием для глобальной системы здравоохранения. Это связано с тяжелым течением острой фазы заболевания и формированием постковидного синдрома. Существующие алгоритмы оказания медицинской помощи в острый период инфекции повысили эффективность и безопасность лечения таких пациентов, однако в настоящее время все острее встает вопрос разработки алгоритмов оказания помощи пациентам с постковидным синдромом.

Таким образом, предложенный в данной статье комплексный скрининг пациентов с постковидным синдромом на 4–12-й нед. после инфицирования новой корона-

вирусной инфекцией поможет точнее определять степень клеточных, метаболических и тканевых нарушений у таких пациентов, что позволит делать прогноз течения постковидного синдрома, а также персонализированно подбирать фармакотерапию для профилактики развития органических дисфункций.

Дальнейшее применение скрининга и оценка эффективности и безопасности фармакотерапии определенными лекарственными средствами помогут повысить результат оказания комплексной медицинской помощи и улучшить длительный прогноз для таких пациентов.

Поступила / Received 02.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.07.2021

Принята в печать / Accepted 16.07.2021

Список литературы

- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
- McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M. et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):812–821. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC>.
- Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. et al. SARS-CoV-2 Entry Factors Are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells together with Innate Immune Genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
- Ayres J.S. A Metabolic Handbook for the COVID-19 Pandemic. *Nat Metab*. 2020;2(7):572–585. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0237-2>.
- Sanchez E.L., Lagunoff M. Viral Activation of Cellular Metabolism. *Virology*. 2015;479–480:609–618. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.038>.
- González Plaza J.J., Hulak N., Kausova G., Zhumadilov Z., Akiizhanova A. Role of Metabolism during Viral Infections, and Crosstalk with the Innate Immune System. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):90–96. <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01008>.
- Moreno-Altamirano M.M.B., Kolstoe S.E., Sánchez-García F.J. Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00095>.
- Melkonian E.A., Schury M.P. *Biochemistry, Anaerobic Glycolysis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546695/>.
- Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J. Comprehensive Review on Lactate Metabolism in Human Health. *Mitochondrion*. 2014;17:76–100. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.05.007>.
- Ikawa M., Okazawa H., Yoneda M. Molecular Imaging for Mitochondrial Metabolism and Oxidative Stress in Mitochondrial Diseases and Neurodegenerative Disorders. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2021;1865(3):129832. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129832>.
- Guillemin G.J. Quinolinic Acid: Neurotoxicity. *FEBS J*. 2012;279(8):1355. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08493.x>.
- Ritter J.B., Wahl A.S., Freund S., Genzel Y., Reichl U. Metabolic Effects of Influenza Virus Infection in Cultured Animal Cells: Intra- and Extracellular Metabolite Profiling. *BMC Syst Biol*. 2010;4:61. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-4-61>.
- Heaton N.S., Perera R., Berger K.L., Khadka S., Lacount D.J., Kuhn R.J., Randall G. Dengue Virus Nonstructural Protein 3 Redistributes Fatty Acid Synthase to Sites of Viral Replication and Increases Cellular Fatty Acid Synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(40):17345–17350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010811107>.
- DeBerardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab*. 2008;7(1):11–20. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002>.
- Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y. et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>.
- Song C.Y., Xu J., He J.Q., Lu Y.Q. COVID-19 Early Warning Score: A Multi-Parameter Screening Tool to Identify Highly Suspected Patients. *medRxiv*. 2020.03.05.20031906. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>.
- Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H., Yalavarthi S., Vreede A.P., Estes S.K. et al. Adenosine Receptor Agonists Protect against NETosis and Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09801-x>.
- Meng H., Yalavarthi S., Kanthi Y., Mazza L.F., Elfline M.A., Luke C.E. et al. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655–667. <https://doi.org/10.1002/art.39938>.
- Yadav V., Chi L., Zhao R., Toudot B.E., Yalavarthi S., Jacobs B.N. et al. Ectonucleotidase tri(d)phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) Disrupts Inflammation/Interleukin 1 β -driven Venous Thrombosis. *J Clin Invest*. 2019;129(7):2872–2877. <https://doi.org/10.1172/JCI124804>.
- Iba T., Levy J.H., Raj A., Warkentin T.E. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med*. 2019;8(5):728. <https://doi.org/10.3390/jcm8050728>.
- Ward P.A., Fattahi F. New Strategies for Treatment of Infectious Sepsis. *J Leukoc Biol*. 2019;106(1):187–192. <https://doi.org/10.1002/jlb.4mir118-425r>.
- Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the Initiation and Resolution of Acute Pulmonary Inflammation: Understanding Biological Function and Therapeutic Potential. *J Pathol*. 2019;247(5):672–685. <https://doi.org/10.1002/path.5221>.
- Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration*. 2017;93(3):212–225. <https://doi.org/10.1159/000453002>.
- Twaddell S.H., Baines K.J., Grainge C., Gibson P.G. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest*. 2019;156(4):774–782. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.012>.
- Porto B.N., Stein R.T. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol*. 2016;7:311. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00311>.
- Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.
- Liberale L., Holy E.W., Akhmedov A., Bonetti N.R., Nietlispach F., Matter C.M. et al. Interleukin-1 β Mediates Arterial Thrombus Formation via NET-Associated Tissue Factor. *J Clin Med*. 2019;8(12):2072. <https://doi.org/10.3390/jcm8122072>.
- Meher A.K., Spinosa M., Davis J.P., Pope N., Laubach V.E., Su G. et al. Novel Role of IL (Interleukin)-1 β in Neutrophil Extracellular Trap Formation and Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):843–853. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309897>.
- Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J., Quezada A., Wu X., Voisin M. et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Macrophage Inflammation and Impair Atherosclerosis Resolution in Diabetic Mice. *JCI Insight*. 2020;5(7):e134796. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134796>.
- Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R., Raymond W., Looney M.R., Peters M.C. et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular

- Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1076–1085. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1869OC>.
35. Merza M., Hartman H., Rahman M., Hwaiz R., Zhang E., Renström E. et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Trypsin Activation, Inflammation, and Tissue Damage in Mice With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1920.e8–1931.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.026>.
 36. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
 37. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукуес И.Б., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., Данилов А.Б. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека*. 2020;27(14):37–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>.
 38. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Механизм действия бензидина на локальное инфекционное воспаление. *Медицинский совет*. 2018;21(1):78–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86>.
 39. Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Антонова Е.А., Порядин Г.В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский совет*. 2019;8(7):76–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.
 40. Lardy H.A. The Role of Tryptophan Metabolites in Regulating Gluconeogenesis. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(7):764–765. <https://doi.org/10.1093/ajcn/24.7.764>.
 41. Quagliariello E., Papa S., Saccone C., Alifano A. Effect of 3-Hydroxyanthranilic Acid on the Mitochondrial Respiratory System. *Biochem J*. 1964;91(1):137–146. <https://doi.org/10.1042/bj0910137>.
 42. Kotake Y., Ueda T., Mori T., Igaki S., Hattori M. Abnormal Tryptophan Metabolism and Experimental Diabetes by Xanthurenic Acid (XA). *Acta Vitaminol Enzymol*. 1975;29(1–6):236–269. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1244098/>.
 43. Buczek P., Stokowska W., Górka M., Kucharewicz I., Pawlak D., Buczek W. Tryptophan Metabolites via Kynurenine Pathway in Saliva of Diabetic Patients. *Dent Med Probl*. 2006;43(1):21–25. Available at: https://www.dbc.wroc.pl/Content/1892/DMP_2006431021_Bucz.pdf.
 44. Fernstrom J.D. Effects on the Diet on Brain Neurotransmitters. *Metabolism*. 1977;26(2):207–223. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90057-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90057-9).
 45. Myint K., Jacobs K., Myint A.M., Lam S.K., Henden L., Hoe S.Z., Guillemin G.J. Effects of Stress Associated with Academic Examination on the Kynurenine Pathway Profile in Healthy Students. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252668>.
 46. Okuda S., Nishiyama N., Saito H., Katsuki H. 3-Hydroxykynurenine, An Endogenous Oxidative Stress Generator, Causes Neuronal Cell Death with Apoptotic Features and Region selectivity. *J Neurochem*. 1998;70(1):299–307. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x>.
 47. Abbasi F., Asagami T., Cooke J.P., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M. et al. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine Are Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1201–1203. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02063-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02063-x).
 48. Lin K.Y., Ito A., Asagami T., Tsao P.S., Adimoolam S., Kimoto M. et al. Impaired Nitric Oxide Synthase Pathway in Diabetes Mellitus: Role of Asymmetric Dimethylarginine and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002;106(8):987–992. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027109.14149.67>.
 49. Toutouzas K., Riga M., Stefanadi E., Stefanadis C. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Other Endogenous Nitric Oxide Synthase (NOS) Inhibitors as an Important Cause of Vascular Insulin Resistance. *Horm Metab Res*. 2008;40(9):655–659. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083814>.
 50. Riccioni G., Scotti L., D'Orazio N., Gallina S., Speziale G., Speranza L., Bucciarelli T. ADMA/SDMA in Elderly Subjects with Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Values and Site-Specific Association. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6391–6398. <https://doi.org/10.3390/ijms15046391>.
 51. Zsuga J., Torok J., Magyar M.T., Valikovic A., Gesztelyi R., Kéki S. et al. Serum Asymmetric Dimethylarginine Negatively Correlates with Intima-Media Thickness in Early-Onset Atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5–6):388–394. <https://doi.org/10.1159/000101461>.
 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
 53. Goeijenbier M., van Wissen M., van de Weg C., Jong E., Gerdes V.E., Meijers J.C. et al. Review: Viral Infections and Mechanisms of Thrombosis and Bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–1696. <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>.
 54. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L. et al. Trends in Patients Hospitalized with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence, Therapies, and Outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770>.
 55. Wong R.S., Wu A., To K.F., Lee N., Lam C.W., Wong C.K. et al. Haematological Manifestations in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: Retrospective Analysis. *BMJ*. 2003;326(7403):1358–1362. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7403.1358>.
 56. Gavrilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 Infection and Thrombotic Microangiopathy: Success Does Not Come Easily. *Br J Haematol*. 2020;189(6):e227–e230. <https://doi.org/10.1111/bjh.16783>.
 57. DeKosky B.J. A Molecular Trap against COVID-19. *Science*. 2020;369(6508):1167–1168. <https://doi.org/10.1126/science.abe0010>.
 58. Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception-A Systematic Review. *Front Neurol*. 2021;11:607221. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607221>.
 59. Mir R., Kelly S.M., Xiao Y., Moore A., Clark C.H., Clementel E. et al. Organ at Risk Lineation for Radiation Therapy Clinical Trials: Global Harmonization Group Consensus Guidelines. *Radiother Oncol*. 2015;150:30–39. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.038>.
 60. Gasecka A., Borovac J.A., Guerreiro R.A., Giustozzi M., Parker W., Caldeira D., Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(2):215–229. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>.

References

1. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12605>.
2. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
3. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
4. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M. et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):812–821. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC>.
5. Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. et al. SARS-CoV-2 Entry Factors Are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells together with Innate Immune Genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.
6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
7. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
8. Ayres J.S. A Metabolic Handbook for the COVID-19 Pandemic. *Nat Metab*. 2020;2(7):572–585. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0237-2>.
9. Sanchez E.L., Lagunoff M. Viral Activation of Cellular Metabolism. *Virology*. 2015;479–480:609–618. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.038>.
10. González Plaza J.J., Hulak N., Kausova G., Zhumadilov Z., Akilzhanova A. Role of Metabolism during Viral Infections, and Crosstalk with the Innate Immune System. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):90–96. <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01008>.
11. Moreno-Altamirano M.M.B., Kolstoe S.E., Sánchez-García F.J. Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00095>.
12. Melkonian E.A., Schury M.P. *Biochemistry, Anaerobic Glycolysis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546695/>.
13. Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J. Comprehensive Review on Lactate Metabolism in Human Health. *Mitochondrion*. 2014;17:76–100. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.05.007>.
14. Ikawa M., Okazawa H., Yoneda M. Molecular Imaging for Mitochondrial Metabolism and Oxidative Stress in Mitochondrial Diseases and

- Neurodegenerative Disorders. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2021;1865(3):129832. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129832>.
15. Guillemain G.J. Quinolinic Acid: Neurotoxicity. *FEBS J*. 2012;279(8):1355. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08493.x>.
 16. Ritter J.B., Wahl A.S., Freund S., Genzel Y., Reichl U. Metabolic Effects of Influenza Virus Infection in Cultured Animal Cells: Intra- and Extracellular Metabolite Profiling. *BMC Syst Biol*. 2010;4:61. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-4-61>.
 17. Heaton N.S., Perera R., Berger K.L., Khadka S., Lacount D.J., Kuhn R.J., Randall G. Dengue Virus Nonstructural Protein 3 Redistributes Fatty Acid Synthase to Sites of Viral Replication and Increases Cellular Fatty Acid Synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(40):17345–17350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010811107>.
 18. DeBerardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab*. 2008;7(1):11–20. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002>.
 19. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y. et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>.
 20. Song C.Y., Xu J., He J.Q., Lu Y.Q. COVID-19 Early Warning Score: A Multi-Parameter Screening Tool to Identify Highly Suspected Patients. *medRxiv*. 2020.03.05.20031906. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>.
 21. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H., Yalavarthi S., Vreede A.P., Estes S.K. et al. Adenosine Receptor Agonism Protects against NETosis and Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09801-x>.
 22. Meng H., Yalavarthi S., Kanthi Y., Mazza L.F., Elfline M.A., Luke C.E. et al. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655–667. <https://doi.org/10.1002/art.39938>.
 23. Yadav V., Chi L., Zhao R., Tourdot B.E., Yalavarthi S., Jacobs B.N. et al. Ectonucleotidase tri(diphosphohydrolase-1 (ENTPD-1) Disrupts Inflammasome/Interleukin 1 β -driven Venous Thrombosis. *J Clin Invest*. 2019;129(7):2872–2877. <https://doi.org/10.1172/JCI124804>.
 24. Iba T., Levy J.H., Raj A., Warkentin T.E. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med*. 2019;8(5):728. <https://doi.org/10.3390/jcm8050728>.
 25. Ward P.A., Fattahi F. New Strategies for Treatment of Infectious Sepsis. *J Leukoc Biol*. 2019;106(1):187–192. <https://doi.org/10.1002/jlb.4mir1118-425r>.
 26. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the Initiation and Resolution of Acute Pulmonary Inflammation: Understanding Biological Function and Therapeutic Potential. *J Pathol*. 2019;247(5):672–685. <https://doi.org/10.1002/path.5221>.
 27. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration*. 2017;93(3):212–225. <https://doi.org/10.1159/000453002>.
 28. Twaddell S.H., Baines K.J., Grainge C., Gibson P.G. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest*. 2019;156(4):774–782. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.012>.
 29. Porto B.N., Stein R.T. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol*. 2016;7:311. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00311>.
 30. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.
 31. Liberale L., Holy E.W., Akhmedov A., Bonetti N.R., Nietlisbach F., Matter C.M. et al. Interleukin-1 β Mediates Arterial Thrombus Formation via NET-Associated Tissue Factor. *J Clin Med*. 2019;8(12):2072. <https://doi.org/10.3390/jcm8122072>.
 32. Meher A.K., Spinosa M., Davis J.P., Pope N., Laubach V.E., Su G. et al. Novel Role of IL (Interleukin)-1 β in Neutrophil Extracellular Trap Formation and Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):843–853. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309897>.
 33. Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J., Quezada A., Wu X., Voisin M. et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Macrophage Inflammation and Impair Atherosclerosis Resolution in Diabetic Mice. *JCI Insight*. 2020;5(7):e134796. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134796>.
 34. Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R., Raymond W., Looney M.R., Peters M.C. et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1076–1085. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1869OC>.
 35. Merza M., Hartman H., Rahman M., Hwaiz R., Zhang E., Renström E. et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Trypsin Activation, Inflammation, and Tissue Damage in Mice With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1920.e8–1931.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.026>.
 36. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
 37. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirsky A.N., Danilov A.B., Lazareva N.B., Danilov A.B. Modern Knowledge of Inflammatory Diseases of Various Localization and Etiology: New Possibilities of Pharmacotherapy. *Farmateka*. 2020;27(14):37–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/farmateka.2020.14.37-46>.
 38. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. Mechanisms of Benzydamine Action against Local Inflammatory Process. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(21):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86>.
 39. Salmasi J.M., Kazimirsky A.N., Antonova E.A., Poryadin G.V. Evaluation of Influence Several Drugs with Local Antimicrobial Activity against Local Immunity Cells. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.
 40. Lardy H.A. The Role of Tryptophan Metabolites in Regulating Gluconeogenesis. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(7):764–765. <https://doi.org/10.1093/ajcn/24.7.764>.
 41. Quagliariello E., Papa S., Saccone C., Alifano A. Effect of 3-Hydroxyanthranilic Acid on the Mitochondrial Respiratory System. *Biochem J*. 1964;91(1):137–146. <https://doi.org/10.1042/bj0910137>.
 42. Kotake Y., Ueda T., Mori T., Igaki S., Hattori M. Abnormal Tryptophan Metabolism and Experimental Diabetes by Xanthurenic Acid (XA). *Acta Vitaminal Enzymol*. 1975;29(1–6):236–269. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1244098/>.
 43. Buczko P., Stokowska W., Górka M., Kucharewicz I., Pawlak D., Buczko W. Tryptophan Metabolites via Kynurenine Pathway in Saliva of Diabetic Patients. *Dent Med Probl*. 2006;43(1):21–25. Available at: https://www.dbc.wroc.pl/Content/1892/DMP_2006431021_Bucz.pdf.
 44. Fernstrom J.D. Effects on the Diet on Brain Neurotransmitters. *Metabolism*. 1977;26(2):207–223. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90057-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90057-9).
 45. Myint K., Jacobs K., Myint A.M., Lam S.K., Henden L., Hoe S.Z., Guillemain G.J. Effects of Stress Associated with Academic Examination on the Kynurenine Pathway Profile in Healthy Students. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252668>.
 46. Okuda S., Nishiyama N., Saito H., Katsuki H. 5-Hydroxykynurenine, An Endogenous Oxidative Stress Generator, Causes Neuronal Cell Death with Apoptotic Features and Region selectivity. *J Neurochem*. 1998;70(1):299–307. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x>.
 47. Abbasi F., Asagami T., Cooke J.P., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M. et al. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine Are Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1201–1203. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02063-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02063-x).
 48. Lin K.Y., Ito A., Asagami T., Tsao P.S., Adimoolam S., Kimoto M. et al. Impaired Nitric Oxide Synthase Pathway in Diabetes Mellitus: Role of Asymmetric Dimethylarginine and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002;106(8):987–992. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027109.14149.67>.
 49. Toutouzias K., Riga M., Stefanadi E., Stefanadis C. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Other Endogenous Nitric Oxide Synthase (NOS) Inhibitors as an Important Cause of Vascular Insulin Resistance. *Horm Metab Res*. 2008;40(9):655–659. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083814>.
 50. Riccioni G., Scotti L., D'Orazio N., Gallina S., Speziale G., Speranza L., Bucciarelli T. ADMA/SDMA in Elderly Subjects with Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Values and Site-Specific Association. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6391–6398. <https://doi.org/10.3390/ijms15046391>.
 51. Zsuga J., Torok J., Magyar M.T., Valikovic A., Gesztelyi R., Kéki S. et al. Serum Asymmetric Dimethylarginine Negatively Correlates with Intima-Media Thickness in Early-Onset Atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5–6):388–394. <https://doi.org/10.1159/000101461>.
 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
 53. Gojienbier M., van Wissen M., van de Weg C., Jong E., Gerdes V.E., Meijers J.C. et al. Review: Viral Infections and Mechanisms of Thrombosis and Bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–1696. <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>.
 54. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L. et al. Trends in Patients Hospitalized with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence, Therapies, and Outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770>.
 55. Wong R.S., Wu A., To K.F., Lee N., Lam C.W., Wong C.K. et al. Haematological Manifestations in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: Retrospective Analysis. *BMJ*. 2003;326(7403):1358–1362. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7403.1358>.
 56. Gavrilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 Infection and Thrombotic Microangiopathy: Success Does Not Come Easily. *Br J Haematol*. 2020;189(6):e227–e230. <https://doi.org/10.1111/bjh.16783>.
 57. DeKosky B.J. A Molecular Trap against COVID-19. *Science*. 2020;369(6508):1167–1168. <https://doi.org/10.1126/science.abe0010>.
 58. Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception—A Systematic Review. *Front Neurol*. 2021;11:607221. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607221>.
 59. Mir R., Kelly S.M., Xiao Y., Moore A., Clark C.H., Clementel E. et al. Organ at Risk Delineation for Radiation Therapy Clinical Trials: Global Harmonization Group Consensus Guidelines. *Radiother Oncol*. 2020;150:30–39. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.038>.
 60. Gasecka A., Borovac J.A., Guerreiro R.A., Giustozzi M., Parker W., Caldeira D., Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(2):215–229. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>.

Информация об авторах:

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., врач – клинический фармаколог, иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, к. 1; ORCID: 0000-0003-1449-8711; ilyakukes@gmail.com

Салмаси Жан Мустафаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-8524-0019; profjms@yandex.ru

Терновой Константин Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-2378-8163; ternovoy@hotmail.com

Казимирский Александр Николаевич, д.б.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-3079-4089; alnica10@mail.ru

Ободзинская Татьяна Евгеньевна, медицинский директор научно-лабораторного комплекса Хромолаб, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; ORCID: 0000-0003-3371-7537; dr.obodzinskaya@gmail.com

Лим Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Клиники медицинской реабилитации Университетской клинической больницы № 2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-7134-5370; lim_vg@yahoo.com

Глаговский Павел Борисович, MBA, директор научно-лабораторного комплекса Хромолаб, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8622-7008; glagovsky@gmail.com

Мамедов Ильгар Салехович, к.м.н., директор научно-лабораторного комплекса Хромолаб, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; ORCID: 0000-0003-0783-2873; is_mamedov@mail.ru

Порядин Геннадий Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-2010-3296; poryadin_GV@rsmu.ru

Савичева Анастасия Сергеевна, ординатор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1002-114X; Assavicheva96@yandex.ru

Кукес Евгения Александровна, научный сотрудник кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: 0000-0002-2275-6875; dr.antonova.ea@gmail.com

Птицын Максим Сергеевич, менеджер научных проектов научно-лабораторного комплекса Хромолаб, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9446-5332; m2907@mail.ru

Андреев Александр Денисович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-2655-1615; alex10_97@mail.ru

Information about the authors:

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; ORCID: 0000-0003-1449-8711; ilyakukes@gmail.com

Jean M. Salmasi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-8524-0019; profjms@yandex.ru

Konstantin S. Ternovoy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-2378-8163; ternovoy@hotmail.com

Alexander N. Kazimirskii, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Molecular Technologies, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-3079-4089; alnica10@mail.ru

Tatiana E. Obodzinskaya, Medical Director of the Research and Laboratory Complex Chromolab, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia; ORCID: 0000-0003-3371-7537; dr.obodzinskaya@gmail.com

Vladimir G. Lim, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Clinic of Medical Rehabilitation, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-7134-5370; lim_vg@yahoo.com

Pavel B. Glagovskiy, MBA, Director of the Research and Laboratory Complex Chromolab, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia; ORCID: 0000-0002-8622-7008; glagovsky@gmail.com

Ilgar S. Mamedov, Cand. Sci. (Med.), General Director of the Research and Laboratory Complex Chromolab, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia; ORCID: 0000-0003-0783-2873; is_mamedov@mail.ru

Gennady V. Poryadin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-2010-3296; poryadin_GV@rsmu.ru

Anastasia S. Savicheva, Resident of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1002-114X; Assavicheva96@yandex.ru

Evgeniia A. Kukes, Researcher, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-2275-6875; dr.antonova.ea@gmail.com

Maksim S. Ptitsyn, Manager of Scientific Projects of the Research and Laboratory Complex Chromolab, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia; ORCID: 0000-0001-9446-5332; m2907@mail.ru

Alexandr D. Andreev, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-2655-1615; alex10_97@mail.ru

Применение короткодействующих бронходилататоров у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на современном этапе

К.А. Зыков^{1,2✉}, kirillaz@inbox.ru, В.В. Викентьев¹, И.С. Голобородова¹, И.И. Копченев¹, О.В. Бондарец¹, Т.Ф. Гусева¹, Е.И. Соколов¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682; Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Ингаляционные короткодействующие бронходилататоры (бета-агонисты и М-холинолитики) в течение длительного времени применяются у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, основными представителями которых являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). Учитывая тот факт, что большинство пациентов с ХОБЛ и БА принимают пролонгированные бронхолитики, встает вопрос о месте короткодействующих препаратов в современных схемах терапии бронхообструктивной патологии. Приведены данные о том, какая часть пациентов принимает короткодействующие бета-агонисты и М-холинолитики в реальной клинической практике, насколько целесообразно применять эти средства на фоне пролонгированных препаратов. В ходе российской части международного исследования POPE-study был проведен анализ характеристик амбулаторных пациентов с ХОБЛ. Было установлено, что подавляющее большинство пациентов в составе терапии имеют короткодействующие бронхолитики, а более 50% больных получают сочетание КДБА и КДХЛ, и в большинстве случаев это представлено комбинацией фенотерол + ипратропий. Принимая во внимание, что большинство пациентов с ХОБЛ и астмой получают пролонгированные бронходилататоры, важным с практической точки зрения является вопрос об эффективности применения короткодействующих препаратов на фоне пролонгированных. В статье обсуждаются эти аспекты терапии и приводятся свидетельства того, что применение КДБА и КДХЛ предоставляют возможность достижения дополнительной бронходилатации при применении на фоне пролонгированных бронхолитиков. Таким образом, симптоматическое применение КДБА и КДХЛ по потребности при бронхообструктивной патологии имеет достаточное обоснование даже при наличии в терапии пациента комбинации пролонгированных бронходилататоров. При этом необходимо учитывать увеличение вероятности развития побочных эффектов при таком режиме приема препаратов.

В статье также обсуждаются вопросы различных средств доставки короткодействующих бронхолитиков (небулайзеров и дозированных аэрозольных ингаляторов), приводятся данные об их сравнительной эффективности и безопасности.

Ключевые слова: короткодействующие бронходилататоры, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, ингаляторы, бета-агонисты, М-холинолитики

Для цитирования: Зыков К.А., Викентьев В.В., Голобородова И.В., Копченев И.И., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф., Соколов Е.И. Применение короткодействующих бронходилататоров у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на современном этапе. *Медицинский совет.* 2021;(12):91–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-91-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of short-acting bronchodilators in patients with chronic bronchoobstructive pathology at the present stage

Kirill A. Zykov^{1,2✉}, kirillaz@inbox.ru, Viacheslav V. Vikentyev¹, Irina V. Goloborodova¹, Ivan I. Kopchenov¹, Olga V. Bondarec¹, Tatyana F. Guseva¹, Evgeniy I. Sokolov¹

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Research Institute for Pulmonology; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Inhaled short-acting bronchodilators (beta-agonists and M-anticholinergics) have been used for a long time in patients with bronchoobstructive diseases, the main representatives of which are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA). Given the fact that most patients with COPD and BA are treated with long-acting bronchodilators, the question arises about the place of short-acting drugs in modern treatment algorithms for bronchoobstructive pathology. The data on how many patients take short-acting beta-agonists and M-anticholinergics in real-life clinical practice, and how appropriate it is to use these drugs on top of prolonged drugs are provided. The Russian part of the international POPE-study analyzed the characteristics of outpatients with COPD. It was found that the vast majority of patients have short-acting bronchodilators as part of

their therapy, and more than 50% of patients receive a combination of SABA and SAAC, and in most cases this is represented by a combination of fenoterol + ipratropium. Taking into account that the majority of patients with COPD and asthma receive prolonged bronchodilators, important from a practical point of view is the question of the effectiveness of short-acting drugs on the background of prolonged ones. The article discusses these aspects of therapy and provides evidence that the use of SABA and SAAC provides an opportunity to achieve additional bronchodilatation when used against the background of prolonged bronchodilators. Thus, symptomatic use of SABA and SAAC on demand in bronchoobstructive pathology have sufficient justification even in the presence of a combination of prolonged bronchodilators in patient therapy. At the same time, it is necessary to take into account the increased probability of side effects with such drug regimen.

The article also discusses the issues of different types of inhalation devices for short-acting bronchodilators (nebulizers and metered-dose aerosol inhalers), provides data on their comparative effectiveness and safety.

Keywords: short-acting bronchodilators, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, inhalers, beta-agonists, M-anticholinergics

For citation: Zykov K.A., Vikentyev V.V., Goloborodova I.V., Kopchenov I.I., Bondarec O.V., Guseva T.F., Sokolov E.I. The use of short-acting bronchodilators in patients with chronic bronchoobstructive pathology at the present stage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):91–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-91-99>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основными представителями бронхообструктивных заболеваний являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В мире бронхиальной астмой страдают более 300 млн человек. Распространенность бронхиальной астмы в разных странах варьирует от 1 до 18%¹, а в России, по современным данным, этой патологией страдает 6,9% взрослого населения [1]. Что касается ХОБЛ, то в течение долгого времени предсказывали попадание этой патологии в печальную тройку лидеров по причинам смерти в мире, и в конце 2020 г. ВОЗ опубликовала данные, согласно которым ХОБЛ является причиной смерти более 3,3 млн человек ежегодно, уступая только инсульту и ишемической болезни сердца². Учитывая, что бронхообструктивные заболевания являются не только медицинской, но еще и серьезной социально-экономической проблемой, то актуальность разработки оптимальных алгоритмов лекарственной терапии этих заболеваний сложно переоценить.

Ключевыми компонентами терапии как БА, так и ХОБЛ являются бронхолитические препараты и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). При этом подходы к их назначению принципиально различаются: если при БА ИГКС рекомендованы со старта терапии, а пролонгированные бета-агонисты не назначаются в качестве монотерапии ни на каком этапе лечения, то при ХОБЛ ситуация иная: пациентам должны назначаться пролонгированные бронхолитики на старте и лишь определенным группам больных по показаниям – ингаляционные стероиды³ [2].

Одним из вопросов, который вызывает значительное количество дискуссий, является назначение короткодей-

ствующих бронхолитических препаратов в лечении ХОБЛ и БА. Сложность ответа на вопрос, кому и когда надо назначать короткодействующие β₂-агонисты (КДБА) и короткодействующие М-холинолитики (КДХЛ), связана с тем, что для формирования современных клинических рекомендаций в настоящее время используется подход с позиций доказательной медицины, наиболее ценным источником данных при котором являются проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Учитывая, что КДБА начали применяться врачами в клинической практике более 50 лет назад, то основные работы, которые посвящены оценке их безопасности и эффективности, выполнены достаточно давно и зачастую не соответствуют современным требованиям к проведению клинических исследований. К тому же фенотипические характеристики и особенности течения БА и ХОБЛ также претерпели изменения за последние десятилетия. Что касается современных публикуемых исследований по безопасности и эффективности КДБА и КДХЛ, то они имеют ретроспективный характер со всеми присущими этому дизайну ограничениями. В этой связи достаточно непросто оценить место короткодействующих бронходилататоров в лечении БА и ХОБЛ, особенно на фоне терапии β₂-агонистов и М-холинолитиков длительного действия.

ПРИМЕНЕНИЕ КДБА И КДХЛ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В качестве ответа на вопрос о применении короткодействующих бронхолитиков при ХОБЛ можно привести данные, полученные в ходе исследования POPE-study на территории Российской Федерации в восьми референтных центрах от Владивостока до Санкт-Петербурга, которыми руководили ведущие российские пульмонологи. Проведен анализ характеристик амбулаторных пациентов с ХОБЛ без предварительного отбора, т. е. получен срез всех пациентов с этой патологией, приходящих на прием к пульмонологу. На представленном *рис. 1* –

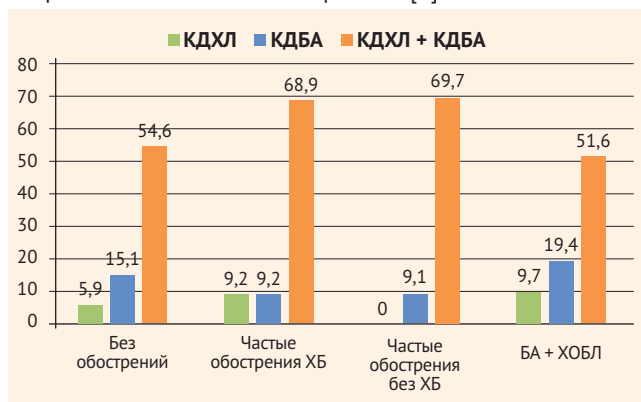
¹ GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.

² World Health Organization. The top 10 causes of death. 8 December 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

³ GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org; Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2020. Available at: <https://goldcopd.org>.

● **Рисунок 1.** Частота назначения КДБА и КДХЛ у амбулаторных пациентов с ХОБЛ в реальной практике [3]

● **Figure 1.** Frequency of SABA and SAAC prescribing in outpatients with COPD in real practice [3].



данные по частоте применения КДБА, КДХЛ и их комбинации у пациентов с ХОБЛ в зависимости от фенотипа заболевания. Можно сделать заключение, что при фенотипе ХОБЛ без обострений КДБА или КДХЛ в виде монопрепарата получают 21% пациентов; с частыми обострениями и клиникой хронического бронхита – 18,4%; с частыми обострениями без хронического бронхита – 9,1%; а при сочетании БА + ХОБЛ – более 29% больных. При этом более 50% пациентов во всех группах получают именно сочетание КДБА и КДХЛ, и в большинстве случаев это представлено комбинацией фенотерол + ипратропий. Таким образом, в том или ином варианте подавляющее большинство пациентов с ХОБЛ получают короткодействующие бронхолитические препараты [3].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ КДХЛ И КДБА

Ранее было продемонстрировано, что наибольшая плотность мускариновых рецепторов (реагирующих на атропин) отмечается в крупных центральных дыхательных путях, а более высокая плотность β_2 -адренорецепторов – в мелких периферических бронхиолах [4]. Таким образом, комбинированное применение β_2 -агониста, такого как фенотерол или сальбутамол, и антихолинергика, такого как ипратропий, является рациональным, поскольку холинолитик расслабляет центральные дыхательные пути, а адренергическое средство в большей степени влияет на периферические отделы. Кроме того, КДБА имеют более быстрое начало действия, в то время как ипратропий может иметь более длительное действие, потенциально давая комбинированному продукту преимущества как быстрого начала, так и более пролонгированного действия [5].

Повышенный парасимпатический тонус является важным компонентом формирования бронхоспастического компонента при ХОБЛ, приводя к сокращению мышц и образованию секрета [6]. Ипратропий является аналогом атропина местного действия, т. к. он нерастворим в липидах и поэтому с трудом преодолевает биологические барьеры. Менее 1% дозы попадает в кровообраще-

ние, поэтому в значительной степени ипратропий свободен от побочных эффектов атропина [7].

В ряде исследований было продемонстрировано, что пациенты с ХОБЛ клинически лучше реагировали на ипратропий, чем на другие классы бронходилататоров, и до появления пролонгированных бронходилататоров ипратропий стал препаратом выбора при ХОБЛ из-за его минимального профиля побочных эффектов и его мощной бронходилатирующей активности [5]. В целом же многие работы указывают на то, что антихолинергические препараты должны быть бронходилататорами выбора при ХОБЛ, в то время как бета-агонисты могут быть связаны с худшим контролем заболевания [8]. При этом существуют свидетельства, что терапия как сальбутамол, так и ипратропием сходно улучшала переносимость, физическую выносливость и уменьшала одышку у пациентов с ХОБЛ [9]. Важно отметить тот факт, что при сравнении ипратропия с пролонгированным бета-агонистом сальметеролом в Кокрейновском обзоре указано, что имеющиеся данные исследований свидетельствуют о том, что существует незначительная разница между регулярным длительным применением только ипратропия или сальметерола, если целью является улучшение симптомов ХОБЛ и толерантности к физической нагрузке. Однако пролонгированные бета-агонисты более эффективны в улучшении показателей функции легких. Комбинированная терапия ипратропием и пролонгированными бета-агонистами предоставляла значительное улучшение качества жизни, а также снижала потребность в дополнительных вдохах КДБА [10].

Бета-агонисты показали свою эффективность при лечении обструктивных заболеваний легких, но, как правило, считаются более эффективными при астме, чем при ХОБЛ [11]. Это связывают с большей важностью при астме обратимой обструкции дыхательных путей, вызванной гипертрофией и сокращением гладкой мускулатуры, что может быть результатом высвобождения медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены и простагландины во время аллергической реакции [5]. Тем не менее β_2 -агонисты улучшают вентиляторную функцию у многих пациентов с ХОБЛ и часто могут демонстрировать увеличение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1), превышающее максимум, достижимый у отдельных пациентов с ипратропием [12].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОДЕЙСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

При ведении пациентов с ХОБЛ необходимо учитывать, что в общей сложности 97,7% всех пациентов имеют одно или несколько сопутствующих заболеваний, а 53,5% – четыре или более сопутствующих заболеваний. Принимая во внимание тот факт, что наиболее частыми из сопутствующих патологий являются сердечно-сосудистые заболевания, то необходимо ответить на вопрос об эффективности комбинации КДХЛ и КДБА по сравнению с монопрепаратами и о безопасности при-

менения короткодействующих препаратов в реальной клинической практике [13].

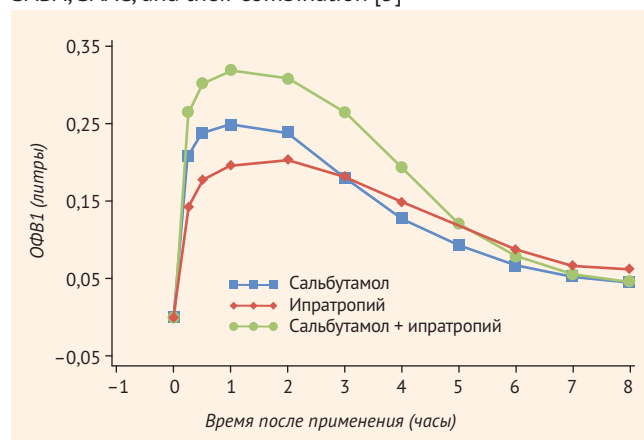
В рамках двойного слепого перекрестного плацебо-контролируемого исследования было продемонстрировано, что у пациентов с ХОБЛ и наличием прироста ОФВ1 > 15% в бронходилатационном тесте комбинация фенотерол + ипратропия бромид предоставляет сравнимый максимальный бронходилатационный эффект с применением салбутамола, но при этом длительность эффекта была больше у пациентов, которые были хорошими «ответчиками» на ипратропий (37,5% пациентов). Также следует отметить, что бронходилатационный эффект комбинации фенотерола и ипратропия (0,2 мг и 0,04 мг соответственно) у этих пациентов был сравним с эффектом 0,4 мг фенотерола [14]. Эти данные показывают, что есть группа пациентов, у которых назначение комбинации КДХЛ и КДБА предоставляет клинические преимущества, при том что снижение дозы бета-агониста представляется важным с точки зрения уменьшения вероятности развития побочных эффектов.

Следует отметить, что в другом перекрестном исследовании с включением 863 пациентов использование комбинации салбутамола и ипратропия привело к приросту пиковой ОФВ1 на 24% больше, чем при применении только салбутамола ($p < 0,001$), и на 37% больше, чем при применении только ипратропия ($p < 0,001$) (рис. 2). Аналогично при исследовании площади под кривой ОФВ1 с 0 до 8 ч комбинация КДХЛ + КДБА давала прирост на 30% больше, чем при применении только салбутамола ($p < 0,001$), и на 32% больше, чем при применении только ипратропия ($p < 0,001$). Авторы сделали вывод, что комбинация препаратов обеспечивает удобный режим дозирования и обеспечивает повышенную эффективность без ущерба для профиля безопасности любого компонента агента [5].

В одной из сравнительных плацебо-контролируемых работ авторы оценивали, какие дозы ипратропия и фенотерола в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) у 20 пациентов с ХОБЛ вызывают максимальный бронходилатационный эффект. В настоящее время про-

● **Рисунок 2.** Изменения ОФВ1 по времени при применении КДБА, КДХЛ и их комбинации [5]

● **Figure 2.** Changes in the time course of FEV1 when using SABA, SAAC, and their combination [5]



ведение такого исследования вряд ли возможно, т. к. протокол предусматривал использование до 30 вдохов каждого препарата! Следует отметить, что фенотерол использовался в дозе 200 мкг за один вдох, поэтому максимальная суммарная доза препарата составляла 1 200 мкг, выше которой некоторые пациенты стали предъявлять жалобы на сердцебиение и тремор, вследствие чего дальнейшее исследование было прекращено. А вот ипратропия бромид, как и другие М-холинолитики, были назначены вплоть до 30 вдохов, в результате чего было установлено, что после 14 доз ипратропия (280 мкг) дальнейшего увеличения ОФВ1 не происходит (рис. 3).

Не менее важным результатом этого исследования является оценка побочных эффектов при назначении столь высоких доз фенотерола и различных КДХЛ. Примечательно, что в то время как фенотерол приводит к быстрому и значимому повышению ЧСС уже с дозы 400 мкг, то ипратропия бромид не оказывал значимого влияния на этот параметр вплоть до 30 вдохов препарата (рис. 3) [15].

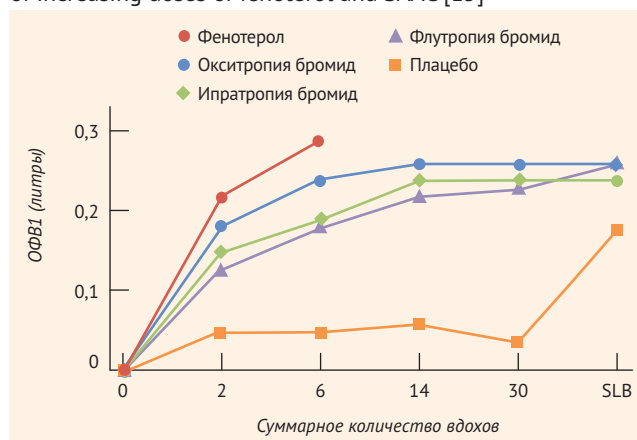
Важно подчеркнуть, что в современных фиксированных комбинациях фенотерола и ипратропия в виде ДАИ в одной дозе препарата используются дозировки 50 и 20 мкг соответственно, т. е. чтобы доза фенотерола соответствовала лишь первой точке наблюдения в этом исследовании необходимо сделать 8 вдохов современного комбинированного препарата. При анализе эффективности ипратропия было отмечено, что ОФВ1 выходит на плато при 14 вдохах препарата, не приводя к увеличению ЧСС (рис. 3, 4).

ПРИМЕНЕНИЕ КДХЛ И КДБА В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

«Золотым стандартом» лечения ХОБЛ в настоящее время является применение пролонгированных бронходилататоров 12-часового и 24-часового действия. При сравнении тиотропия бромида и комбинации ипратропия/салбутамола было показано, что применение про-

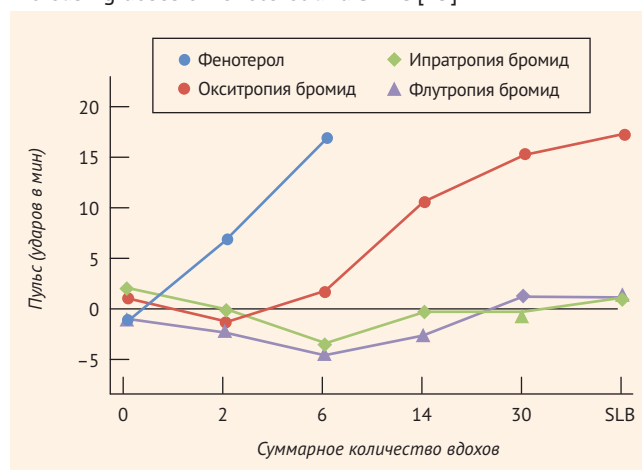
● **Рисунок 3.** Увеличение ОФВ1 на фоне увеличения дозировок фенотерола и КДХЛ [15]

● **Figure 3.** Increase in FEV1 against the background of increasing doses of fenoterol and SAAC [15]



● **Рисунок 4.** Увеличение ЧСС на фоне увеличения доз фенотерола и КДХЛ [15]

● **Figure 4.** Increase in HR against the background of increasing doses of fenoterol and SAAC [15]



лонгированного М-холинолитика в большей степени снижало риск обострений и связанных с ХОБЛ обращений и госпитализаций по сравнению с комбинацией КДБА + КДХЛ у пациентов с ХОБЛ [16]. В этой связи в современной схеме лечения пациентов с ХОБЛ ведущую роль играют именно пролонгированные препараты, которые должны быть назначены либо в виде монотерапии, либо (у большинства пациентов) в виде комбинации бета-агониста и М-холинолитика, а короткодействующие препараты должны применяться по потребности (рис. 5) [17].

Что касается бронхиальной астмы, то применение короткодействующих препаратов за последнее время претерпело значительное изменение. Основным документ по ведению пациентов с астмой GINA (Global strategy for asthma management and prevention) больше не рекомендует лечение астмы на первой ступени только КДБА у взрослых или подростков, несмотря на высокую эффективность для быстрого облегчения симптомов, т. к. их применение без сочетанного использования ИГКС сопряжено с повышением риска госпитализации и смерти, связанных с астмой. В этой связи КДБА используются как альтернативный вариант «препаратов-спасателей», а их применение должно сопровождаться использованием ИГКС. Использование более одного ингалятора КДБА в месяц ассоциировано с увеличением риска смерти [18].

Что касается применения КДХЛ, то в актуальной версии GINA указано, что «ингаляционные антихолинергические средства, такие как ипратропий, являются потенциальной альтернативой КДБА для рутинного облегчения симптомов астмы; однако эти агенты начинают действовать медленнее, чем ингаляционные КДБА» [19]. Для взрослых и детей с обострениями средней тяжести лечение в отделении неотложной помощи с использованием комбинации КДБА и ипратропия было связано с меньшим количеством госпитализаций и более выраженным улучшением спирометрических показателей по сравнению только с КДБА [19–21].

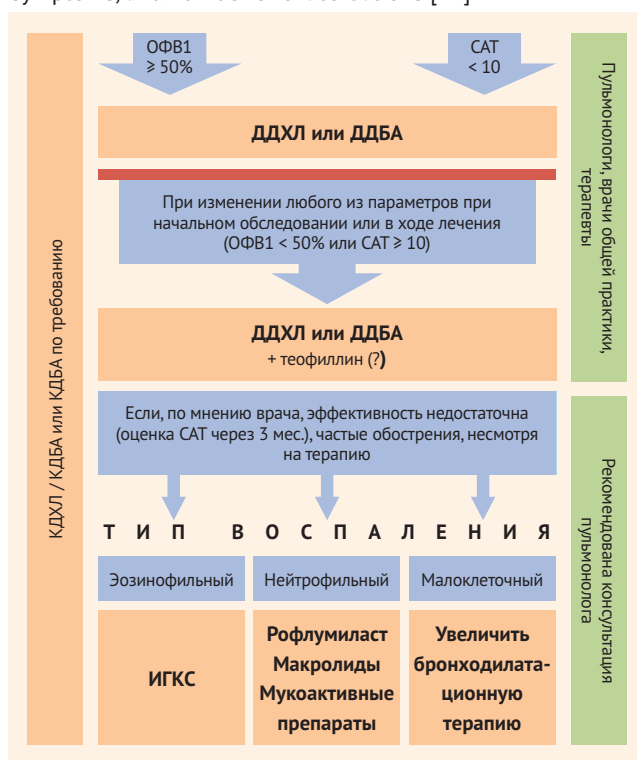
ПРИМЕНЕНИЕ КДХЛ И КДБА У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫМИ БРОНХОДИЛАТОРАМИ

Учитывая, что большинство пациентов с ХОБЛ и астмой получают пролонгированные бронходилататоры, важным с практической точки зрения является вопрос об эффективности применения короткодействующих препаратов поверх пролонгированных. Имеет ли смысл применение, например, ипратропия у пациента, поступившего в стационар с обострением ХОБЛ на фоне применения тиотропия или гликопиррония?

В проспективном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано увеличение бронходилатации при добавлении ипратропия пациентам, уже находящимся на терапии тиотропием. Было зафиксировано повышение ОФВ1 как на ипратропии (на 230 мл), так и на фенотероле (на 315 мл) по сравнению с плацебо (на 178 мл). В другом исследовании на фоне лечения тиотропием применение ипратропия и сальбутамола представляло увеличение ОФВ1 (на 68 и 81 мл соответственно) по сравнению с группой плацебо. Таким образом, даже на фоне приема пролонгированного М-холинолитика остается возможность достижения дополнительной бронходилатации при дополнительном применении ипратропия. При этом необходимо учитывать, что возможность развития побочных эффектов при таком режиме приема препаратов может увеличиваться [22].

● **Рисунок 5.** Предложенный алгоритм ведения пациентов со стабильной ХОБЛ, основанный на оценке спирометрии, симптомов и количества обострений [17]

● **Figure 5.** Proposed algorithm for management of patients with stable COPD, based on assessment of spirometry, symptoms, and number of exacerbations [17]



Что касается возможности использования КДБА на фоне приема ДДБА, то это зависит от степени снижения экспрессии и аффинности β_2 -рецепторов на поверхности клеток при применении пролонгированных препаратов, что приводит к снижению чувствительности к бета-агонистам [23]. Было показано, что при астме эффективность высоких доз сальбутамола достоверно снижена у пациентов, принимающих ДДБА, и высокие дозы сальбутамола не позволяют преодолеть развившуюся толерантность к действию бета-агонистов. При этом эффективность ингаляций ипратропия не изменялась [24]. Выраженность десенситизации зависит в значительной мере от того, частичным или полным бета-агонистом является препарат. Например, т. к. сальметерол является частичным агонистом, то ему требуется взаимодействие с большим количеством бета-рецепторов для достижения клинического эффекта, а индакатерол гораздо ближе к полным агонистам, поэтому для достижения клинического эффекта требуется взаимодействие с меньшим количеством рецепторов, и, соответственно, остаются «свободные» рецепторы и сохраняется возможность получения дополнительного бронходилатационного эффекта при добавлении КДБА, что было продемонстрировано в экспериментальной работе на модели бронха человека [25].

Таким образом, симптоматическое применение КДБА и КДХЛ по потребности при бронхообструктивной патологии имеет достаточное обоснование даже при наличии в терапии пациента комбинации пролонгированных бронходилататоров.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ

Важным фактором, влияющим на эффективность применения препаратов, является и средство его доставки. К сожалению, достаточно редкой является рекомендация использовать ДАИ со спейсером, и столь же редко проводится проверка правильности техники ингаляции, несмотря на то, что пациенты в большом проценте случаев допускают критические ошибки [26, 27]. Важно помнить, что если пациент имеет нарушения координации со вдохом или не может развить достаточный инспираторный поток (что может наблюдаться, например, у пожилых пациентов, при наличии слабости дыхательной мускулатуры, при выраженной гиперинфляции), то целесообразно использование небулайзеров, а при отсутствии такой возможности обязательным является использование спейсеров [28, 29]. Порошковые ингаляторы при недостаточном инспираторном потоке также будут малоэффективны [30]. В этой связи отдельным вопросом является использование КДБА и КДХЛ в виде растворов для небулизационного применения.

Использование высоких доз бета-агонистов (в особенности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией) нежелательно, т. к. повышается вероятность развития побочных эффектов, в т. ч. из-за снижения селективности

действия препарата. Несмотря на то что применение небулайзерного введения бронхолитических препаратов широко распространено, в литературе имеется не так много качественных работ, посвященных исследованию такого применения бронхолитиков. Производители ДАИ обязаны соблюдать строгие стандарты средств доставки, такие как воспроизводимость дозы при каждом использовании. Иная ситуация складывается с небулайзерными устройствами: доза, доставляемая в легкие при использовании различных моделей небулайзеров, может различаться в 10 и более раз [31]!

От чего зависит различие доставленной дозы? Важными факторами являются начальное заполнение объема небулайзера, эффективность небулизации, размер частиц аэрозоля, а также остаточный или «мертвый» объем, оставшийся в небулайзере после прекращения работы (от 0,5 мл до 1,5 мл в некоторых моделях). В этой связи доставленная доза может значительно варьировать в зависимости от этих факторов при одном и том же исходном количестве лекарственного препарата в камере небулайзера. Легочная депозиция также значительно увеличится при использовании небулайзеров, активируемых дыханием (т. к. в обычных системах значительная часть раствора тратится впустую во время выдоха пациента). К сожалению, выбор типа небулайзера зачастую не учитывается врачом при назначении препаратов, что может приводить к увеличению вариабельности эффективности и побочных эффектов бронхолитиков, применяемых в виде растворов для небулайзера.

Важным вопросом является оптимальная дозировка бронхолитических препаратов при небулайзерном применении и оценка сравнительной эффективности с ДАИ. В одной из немногочисленных работ, посвященных этой проблеме, проводилась оценка дозозависимости эффективности применения ипратропия бромида в виде небулизированного раствора у пациентов с ХОБЛ. В исследование было включено 47 больных младше 65 лет со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких с показателем ОФВ1 менее 75% от должного и наличием прироста ОФВ1 более 15% при ингаляции 1,3 мг метапротеренола (синтетический агонист адренергических рецепторов). При этом в исследование не включались пациенты с историей бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопии или принимающие антихолинергические препараты. Полученные результаты представляют значительный интерес, несмотря на небольшое количество включенных пациентов, т. к. использовался двойной слепой перекрестный формат исследования. Пять доз ипратропия бромида от 0,05 до 0,6 мг в виде раствора для небулайзера, стандартная доза ипратропия бромида в виде ДАИ 40 мг или плацебо давались в случайном порядке в течение семи дней. Конечными точками были максимальное увеличение ОФВ1 и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), а также площадь под кривой ОФВ1 и ФЖЕЛ в течение 8 ч после проведения каждой из 7 процедур. Для оценки безопасности применения препаратов измеряли давление и пульс в течение 8 ч после ингаляции, а также выполняли электрокар-

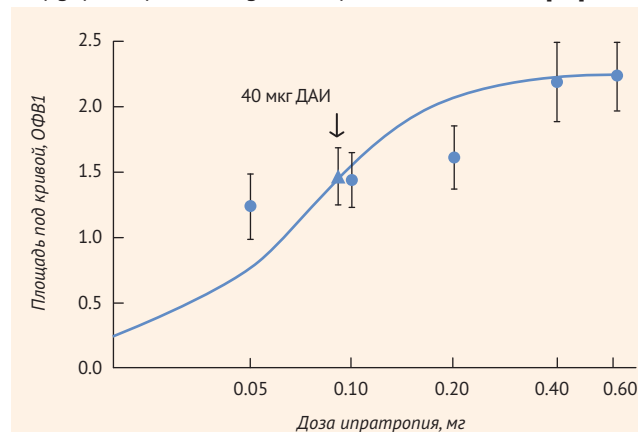
диографию через 2 ч после процедуры. Сорок два пациента завершили все 7 дней исследования. Дозировки 0,4 и 0,6 мг небулизированного ипратропия бромиды давали значительно большую бронходилатацию, чем другие режимы, при этом они не имели достоверных отличий между собой, что позволяет предположить, что оптимальная доза ипратропия через небулайзер в этой популяции пациентов составляет 0,4 мг. При этом ОФВ1 увеличивался в среднем на 440 ± 194 мл при наступлении максимума между 1 и 2 ч, и значимая бронходилатация сохранялась в течение 6,5 ч. Ипратропий бромид в виде ДАИ (40 мкг) был эквивалентен 0,1 мг небулизированного раствора и достигал только 63–73% от максимальной бронходилатации. Важно отметить, что ни при одном из методов лечения не возникло значительных побочных эффектов. Таким образом, авторы сделали вывод, что при стабильной ХОБЛ оптимальная доза небулизационного ипратропия бромид в растворе составляет 0,4 мг, а стандартная доза ипратропия в ДАИ (40 мкг), которую пациент получает за два вдоха, соответствует 0,1 мг раствора для небулайзера (рис. 6) [32].

Важно отметить тот факт, что при бронхиальной астме дозировки ипратропия, которые дают максимальную бронходилатацию, отличаются от таковых при ХОБЛ. Авторы провели сравнительное исследование применения небулизационного раствора и ДАИ ипратропия бромид у пациентов преимущественно с бронхиальной астмой и установили, какая доза препарата необходима для получения 99% максимально достижимого бронходилататорного ответа на ипратропии. Для раствора, распыляемого при помощи небулайзера Wright, эта доза составляла 78 мкг и 82 мкг, когда применялся ДАИ [33].

В нашей стране сочетание препаратов КДХЛ + КДБА в большинстве случаев представлено фиксированной комбинацией фенотерола и ипратропия. Следует отметить, что такая комбинация используется уже более 40 лет, в т. ч. и в нашей стране, и она обоснована воздействием на различные рецепторные механизмы, что позволяет использовать меньшие дозировки каждого из препаратов для достижения желаемого клинического эффекта [34–36]. В настоящее время у практических врачей есть возможность назначать фенотерол и ипратропия как в виде ДАИ, так и раствора для небулайзера. При этом очень важно иметь возможность гибкого дозирования препарата. На отечественном фармакологическом рынке представлен ряд препаратов (оригинальных и дженериков), содержащих КДХЛ и КДБА. Одним из удачных примеров такой комбинации являются препараты отече-

● **Рисунок 6.** Площадь под кривой ОФВ1 в течение 8 ч после ингаляции различных доз ипратропия через небулайзер и 40 мкг ипратропия при помощи ДАИ пациентам с ХОБЛ [32]

● **Figure 6.** Area under the FEF1 curve during 8 h after inhalation of different doses of ipratropium via nebulizer and 40 µg ipratropium using MDI in patients with COPD [32]



ственной компании Solopharm, производящей в Санкт-Петербурге на предприятии, соответствующем требованиям GMP (Good Manufacture Practice), комбинацию фенотерола и ипратропия в виде ДАИ (Астмасол® Нео) и Астмасол®-СОЛОФАРМ раствор для ингаляций ипратропия бромид 0,25 мг/мл + фенотерола гидробромид 0,5 мг/мл для небулайзеров. Для врачей может оказаться полезным наличие препарата как в виде фиксированных юнидоз, так и в виде флаконов по 20 мл со струйным диспенсером, позволяющим легко и точно дозировать препарат при небулайзерном применении, что важно для индивидуализации применения короткодействующих бронхолитиков у пациентов с бронхообструктивной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно отметить, что на современном этапе комбинация фенотерола и ипратропия широко используется как симптоматическое лечение пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Рациональное применение этих препаратов является важным компонентом терапии бронхообструктивной патологии, сохраняет свою актуальность и по сей день, в т. ч. на фоне использования пролонгированных бронходилататоров.



Поступила / Received 18.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.06.2021
Принята в печать / Accepted 16.06.2021

Список литературы / References

1. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):963–974. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>.
2. Tashkin D.P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2587–2601. <https://doi.org/10.2147/copd.s172240>.
3. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А. и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология*. 2020;30(1):42–52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>.

Zykov K.A., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N., Zhestkov A.V., Il'kovich M.M., Nevzorova V.A. et al. Phenotypic characteristics of COPD patients with

- a smoking history in POPE-study in the Russian Federation. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2020;30(1):42–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>.
4. Barnes PJ, Basbaum C.B., Nadel J.A. Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. Marked differences between large and small airways. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):758–762. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6305241/>.
 5. Gross N., Tashkin D., Miller R., Oren J., Coleman W., Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration*. 1998;65:354–362. <https://doi.org/10.1159/000029295>.
 6. Gross N.J., Co E., Skorodin M.S. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest*. 1989;96(5):984–987. <https://doi.org/10.1378/chest.96.5.984>.
 7. Brown J.H. Atropine, scopolamine, and related muscarinic drugs. In: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Medical Practice*. 8th ed. New York, McGraw-Hill; 1990, pp. 150–156.
 8. Salpeter S.R. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):11–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18044061/>.
 9. Oga T., Nishimura K., Tsukino M., Sato S., Hajiro T., Mishima M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest*. 2003;123(6):1810–1816. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1810>.
 10. Appleton S., Jones T., Poole P., Pilotto L., Adams R., Lasserson T.J., Smith B., Muhammad J. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(3):CD006101. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006101>.
 11. Gross N.J. Chronic obstructive pulmonary disease. Current concepts and therapeutic approaches. *Chest*. 1990;97(2 Suppl):19S–23S. <https://doi.org/10.1378/chest.97.2.19S>.
 12. Barros M.J., Rees P.J. Assessment of reversibility in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Clin Pract*. 1992;46(2):132–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1457301/>.
 13. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V.P., Bruijnzeel P.L. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728–735. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>.
 14. Imhof E., Elsasser S., Karrer W., Grossenbacher M., Emmons R., Perruchoud A.P. Comparison of Bronchodilator Effects of Fenoterol/Ipratropium Bromide and Salbutamol in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease. *Respiration*. 1993;60(2):84–88. <https://doi.org/10.1159/000196179>.
 15. Ikeda A., Nishimura K., Koyama H., Izumi T. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50(1):62–66. <https://doi.org/10.1136/thx.50.1.62>.
 16. Griffin J., Lee S., Caiado M., Kesten S., Price D. Comparison of tiotropium bromide and combined ipratropium/salbutamol for the treatment of COPD: a UK General Practice Research Database 12-month follow-up study. *Prim Care Respir J*. 2008;17:104–110. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2008.00024>.
 17. Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy for COPD in Russia: a proposed therapeutic algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1125–1133. <https://doi.org/10.2147/COPD.S125594>.
 18. Suissa S., Ernst P., Boivin J.F., Horwitz R.I., Habbick B., Cockcroft D. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):604–610. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.8118625>.
 19. Kirkland S.W., Vandenberghe C., Voaklander B., Nikel T., Campbell S., Rowe B.H. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd001284. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001284.pub2>.
 20. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:740–746. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.047803>.
 21. Griffiths B., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD000060. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000060.pub2>.
 22. Cole J.M., Sheehan A.H., Jordan J.K. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother*. 2012;46(12):1717–1721. <https://doi.org/10.1345/aph.1R283>.
 23. Moore R.H., Millman E.E., Godines V., Hanania N.A., Tran T.M., Peng H. et al. Salmeterol stimulation dissociates beta2-adrenergic receptor phosphorylation and internalization. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(2):254–261. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0158OC>.
 24. Haney S., Hancox R.J. Overcoming beta-agonist tolerance: high dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials. *Respir Res*. 2007;8:19. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-19>.
 25. Naline E., Trifileff A., Fairhurst R.A., Advenier C., Molimard M. Effect of indacaterol, a novel long-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J*. 2007;29:575–581. <https://doi.org/10.1183/09031936.00032806>.
 26. Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B., Bosnic-Anticevich S., Carter V., Gruffydd-Jones K. et al. Inhaler Errors in the CRITICAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1071–1081.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.004>.
 27. Melzer A.C., Ghassemieh B.J., Gillespie S.E., Lindenaue P.K., McBurnie M.A., Mularski R.A. et al. Patient characteristics associated with poor inhaler technique among a cohort of patients with COPD. *Respir Med*. 2017;123:124–130. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.011>.
 28. Cates C.J., Welsh E.J., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):CD000052. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000052.pub3>.
 29. Dekhuijzen P.N., Vincken W., Virchow J.C., Roche N., Agusti A., Lavorini F. et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med*. 2013;107(12):1817–1821. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.013>.
 30. Turner M.O., Patel A., Ginsburg S., FitzGerald J.M. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1736–1744. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9250235/>.
 31. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R., Bauer T.T., Carone M., Dautzenberg B. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001;18:228–242. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00220001>.
 32. Gross N.J., Petty T.L., Friedman M., Skorodin M.S., Silvers G.W., Donohue J.F. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(5):1188–1191. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.139.5.1188>.
 33. Gomm S.A., Keaney N.P., Hunt L.P., Allen S.C., Stretton T.B. Dose-response comparison of ipratropium bromide from a metered-dose inhaler and by jet nebulisation. *Thorax*. 1983;38(4):297–301. <https://doi.org/10.1136/thx.38.4.297>.
 34. Fischbacher C.M., Milroy R., Giannini D., Monie R.D. Comparison of Duovent and salbutamol inhalers in chronic stable asthma. *Postgrad Med J*. 1984;60(1 Suppl):28–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6233548/>.
 35. Flint K., Hockley B., Johnson N.M. Salbutamol versus Duovent (a combination of fenoterol and ipratropium bromide) in asthma. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;128(Pt 2):548–550. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6225674/>.
 36. Shastin I.V., Karnaukhov Iu.N., Smirnov P.A., Dmitriev O.P., Chepizhnaia S.E. Clinical use of Berodual for treating the bronchospastic syndrome. *Ter Arkh*. 1985;57(3):41–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3159123/>.

Информация об авторах:

Зыков Кирилл Алексеевич, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682; Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3385-2632; kirillaz@inbox.ru

Викентьев Вячеслав Викторович, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; ORCID: 0000-0001-8344-988X; vvikentiev@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4583-6330; giv55555@mail.ru

Копченев Иван Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-9691-0265; iik976@mail.ru

Бондарец Ольга Валентиновна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-1555-1449; o.v.bondarets@gmail.com

Гусева Татьяна Федоровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-1286-3968; tguseva65@mail.ru

Соколов Евгений Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-5496-3481; f.therapy@mail.ru

Information about the authors:

Kirill A. Zykov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation, Research Institute for Pulmonology; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-3385-2632; kirillaz@inbox.ru

Viacheslav V. Vikentyev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-8344-988X; vvvikentiev@mail.ru

Irina V. Goloborodova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-4583-6330; giv5555@mail.ru

Ivan I. Kopchenov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-9691-0265; iik976@mail.ru

Olga V. Bondarets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-1555-1449; o.v.bondarets@gmail.com

Tatyana F. Guseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-1286-3968; tguseva65@mail.ru

Evgeniy I. Sokolov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-5496-3481; f.therapy@mail.ru

Особенности применения современных антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита

А.А. Кривопапов✉, ORCID: 0000-0002-6047-4924, krivopalov@list.ru

С.А. Реброва, ORCID: 0000-0003-0451-8635, svetlanrebrov@yandex.ru

П.А. Шамкина, ORCID: 0000-0003-4595-365X, p.s.ent@bk.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Аллергический ринит остается одной из наиболее актуальных проблем современной оториноларингологии. Широкое распространение, поздняя диагностика, недооценка возможных рисков прогрессирования болезни, развитие осложнений побуждает разрабатывать и совершенствовать новые варианты терапии аллергического ринита. Аллергический ринит – гетерогенное заболевание, которое представлено различными клиническими фенотипами, в связи с чем выраженность назальных симптомов может варьировать от легкого недомогания до тяжелого течения заболевания. На сегодняшний день наиболее часто применяемой тактикой лечения пациентов с аллергическим ринитом остается фармакотерапия. При назначении терапии врач разрабатывает индивидуальный план лечения на основе принципов персонализированной медицины с учетом доминирующей симптоматики, данных анамнеза о ранее проводимой терапии и эффекте лечения, типа воспаления (Th2-тип, смешанное воспаление), сопутствующих заболеваний (конъюнктивит, астма и др.), предпочтений пациента. К развитию симптоматики в ходе заболевания приводят тканевые эффекты медиатора гистамина, что обуславливает широкое применение антигистаминных лекарственных препаратов в лечении ринита. Антигистаминные препараты II поколения лишены седативных эффектов, обладают продолжительным эффектом и хорошим профилем безопасности. Одним из современных антигистаминных препаратов II поколения является биластин. Результаты исследований доказали высокую антигистаминную активность биластина 20 мг *in vitro* и *in vivo*, отсутствие сердечных побочных и седативных эффектов на центральную нервную систему, возможность устранять носовые и глазные симптомы заболевания и улучшать качество жизни пациентов с аллергическим ринитом. Таким образом, препарат биластин полностью соответствует современным критериям EAACI/WAO ARIA для лекарственных средств, используемых для лечения АР. В работе представлен клинический случай пациента с хроническим персистирующим аллергическим ринитом, бытовой сенсибилизацией с легким неконтролируемым течением. Добавление к интраназальным глюкокортикостероидам перорального антигистаминного препарата биластин позволило купировать симптомы заболевания, стабилизировать состояние и подготовить пациента к последующей аллергенспецифической иммунотерапии.

Ключевые слова: аллергические заболевания, аллергический ринит, фармакотерапия, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, антигистаминные препараты второго поколения, биластин

Для цитирования: Кривопапов А.А., Реброва С.А., Шамкина П.А. Особенности применения современных антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2021;(12):101–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-101-108>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the modern antihistamines use in the treatment of allergic rhinitis

Aleksandr A. Krivopalov✉, ORCID: 0000-0002-6047-4924, krivopalov@list.ru

Svetlana A. Rebrova, ORCID: 0000-0003-0451-8635, svetlanrebrov@yandex.ru

Polina A. Shamkina, ORCID: 0000-0003-4595-365X, p.s.ent@bk.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Allergic rhinitis remains one of the most relevant problems of modern otorhinolaryngology. The widespread prevalence, late diagnosis, underestimation of the possible risks of disease progression, the development of complications (including asthma) prompts the development and improvement of new treatment options for allergic rhinitis. Allergic rhinitis is a heterogeneous disease that presents with various clinical phenotypes, and therefore the severity of nasal symptoms can vary from mild malaise to severe disease. Today, pharmacotherapy remains the most frequently used treatment tactic for patients with allergic rhinitis. While prescribing therapy the doctor develops an individual treatment plan based on the principles of personalized medicine, considering: the dominant symptoms, anamnesis data on previous therapy and the effect of treatment, the type of inflammation (Th2-type, mixed inflammation), concomitant diseases (conjunctivitis, asthma, etc.) etc.) and patient preferences. The tissue effects of the histamine mediator lead to the development of symptoms during the course of the disease, which determines the wide-

spread use of antihistamines in the treatment of rhinitis. Antihistamines of the second generation are devoid of sedative effects, have a long-lasting effect and a good safety profile. One of the modern II generation antihistamines is bilastine. The research results proved the high antihistaminic activity of bilastine 20 mg in vitro and in vivo, the absence of cardiac and sedative side effects on the central nervous system, the ability to eliminate the nasal and ocular symptoms of disease and improve the quality of life of patients with allergic rhinitis. Thus, bilastine fully complies with current EAACI / WAO ARIA requirements for drugs used to treat AR. The paper presents a clinical case of a patient with chronic persistent allergic rhinitis, household sensitization with a slight uncontrolled course. The oral antihistamine bilastine was added to intranasal glucocorticosteroids, which help to relieve symptoms of the disease, stabilize the condition and prepare the patient for subsequent allergen-specific immunotherapy.

Keywords: allergic diseases, allergic rhinitis, pharmacotherapy, H1-blockers, second-generation antihistamines, bilastine

For citation: Krivopalov A.A., Rebrova S.A., Shamkina P.A. Features of the modern antihistamines use in the treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-101-108>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы повсеместно наблюдается рост распространенности аллергических заболеваний, в структуре которых одно из ведущих мест занимает аллергический ринит (АР). В основе этого заболевания лежат многочисленные факторы, такие как генетические предикторы, климатические, экологические, географические условия проживания, уровень социально-экономического развития регионов, профессиональная деятельность [1–3].

АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, которое развивается в результате попадания на нее аллергенов, и проявляющееся ежедневно не менее 1 ч и более хотя бы двумя из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чиханье, зуд в полости носа. АР часто ассоциирован и рассматривается как фактор риска развития бронхиальной астмы [4–6].

По определению АР не входит в число тяжелых заболеваний, однако он существенно снижает качество жизни больных, является причиной нарушения режима сна и отдыха, ограничений в обучении и профессиональной деятельности [7].

ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Развитие аллергической реакции обусловлено взаимодействием аллергена со специфическими IgE-антителами, которые избыточно образуются при первичном контакте с аллергеном у предрасположенных к атопии лиц. Данные антитела фиксируются на высокоаффинных к ним рецепторах тучных клеток, что приводит к сенсibilизации слизистой оболочки носа, бронхального дерева, конъюнктивы. Последующий контакт с аллергеном и его связывание с фиксированным на рецепторах IgE-антителами вызывает активацию тучных клеток и секрецию медиаторов аллергического воспаления: гистамина, триптазы, кининов, цистенилиновых лейкотриенов C4, D4, E4, фактора активации тромбоцитов, при воздействии которых на эндотелий сосудов, нейрорецепторы носа, конъюнктивы возникают клинические проявления заболевания (ранняя фаза аллергического ответа).

Через 6–8 ч развивается поздняя фаза ответа, которая не требует повторного контакта с аллергеном. На данном этапе главными медиаторами являются гистамин, лейкотриены, эозинофильные белки, цитокины [5, 6].

Будучи важнейшим медиатором аллергической реакции немедленного типа, гистамин обладает широким спектром биологической активности. Его действие в ранней и поздней фазе аллергической реакции осуществляется за счет активации клеточных поверхностных специфических H1-, H2-, H3-, H4-рецепторов. Основные эффекты гистамина в результате активации H1-рецепторов выражаются в повышении проницаемости сосудов, отеке, гиперсекреции, спазме гладкой мускулатуры [8].

КЛАССИФИКАЦИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Существует несколько классификаций АР. По версии Международного консенсуса по лечению АР 2000 г. (P. van Cauwenberge et al.), целесообразно выделить трех форм ринита: сезонный (САР), круглогодичный (КАР) и профессиональный (ПАР) [9].

■ САР: аллергены – пыльца растений. Для России характерны три основных сезона поллиноза (цветения): весна – пыление деревьев (береза, ольха, орешник, дуб), первая половина лета – злаковые растения (ежа, тимopheевка, рожь), конец лета, осень – сорные травы (полынь, подорожник, амброзия).

■ КАР: аллергены клещей домашней пыли (виды *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), эпидермальные аллергены (кошки, собаки, лошади и т. д.), реже – аллергены библиотечной пыли, плесневых грибов, тараканов.

■ ПАР: профессиональный АР у лиц, постоянно контактирующих по роду деятельности с разными группами аллергенов (мука, медикаменты, пух, перо, животные, латекс и т. п.) [4, 6].

По классификации ARIA 2001, 2008, 2010, 2016 гг. (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) АР можно подразделить в зависимости от длительности симптомов на интермиттирующий и персистирующий, а также в зависимости от тяжести проявления и влияния на качество жизни – на АР легкого или умеренного/тяжелого течения (табл. 1) [10].

- **Таблица 1.** Классификация АР (ВОЗ – ARIA) [5, 6]
 ● **Table 1.** Classification of allergic rhinitis (WHO ARIA) [5, 6]

Интермиттирующий ринит	Персистирующий ринит
Симптомы	
Менее 4 дней в неделю Менее 4 нед. в году	Более 4 дней в неделю Более 4 нед. в году
Легкая степень тяжести	Слабовыраженные симптомы ринита: нормальная дневная активность, нормальный сон, занятия спортом и отдых, нормальная работоспособность и учеба, отсутствие мучительных симптомов
Средняя/тяжелая степень тяжести	Симптомы ухудшают качество жизни: нарушение дневной активности, занятий спортом и отдыха, нарушение работоспособности и школьных занятий, мучительные симптомы

Определение тактики лечения АР в первую очередь зависит от диагностических критериев. Алгоритм установления АР включает в себя данные аллергологического анамнеза, оценку клинической симптоматики, определение причинно-значимых аллергенов, выполнение диагностических тестов. Обязательным является аллергологическое и иммунологическое обследование: кожные пробы (скарификационные, внутрикожные), определение общего и аллерген-специфического IgE в сыворотке крови, назальные провокационные тесты с аллергенами. Дополнительно могут быть назначены инструментальные исследования: компьютерная томография околоносовых пазух, передняя активная риноманометрия, эндоскопическое исследование полости носа, функция внешнего дыхания с бронхолитиком [3, 4, 6]

ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Основополагающие принципы рациональной терапии АР включают предотвращение или сокращение контакта с причинно-значимыми аллергенами и триггерами (элиминационная), аллерген-специфическую иммунотерапию, фармакотерапию, обучение пациента [4, 9, 11].

Элиминация аллергенов уменьшает выраженность проявлений АР и потребность в медикаментозном лечении. Так, в первую очередь пациентам с САР в период цветения рекомендовано ограничение времени пребывания на улице (особенно в ветреную сухую погоду), смена одежды и принятие душа по возвращении домой, использование очистителей воздуха, смена климатической зоны [6, 9, 12].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) предполагает применение возрастающих концентраций и доз аллергена, вводимого подкожно или сублингвально, что позволяет снизить чувствительность организма к причинно-значимому фактору. В результате лечения в иммунной системе происходят изменения в представительстве Т-лимфоцитов, которые влекут за собой переключение иммунного ответа с патологического IgE-ответа на «нормальный» IgG-ответ и к развитию Т-лимфоцитарной толерантности. АСИТ имеет принципиальные преимущества перед другими методами терапии, поскольку не воздействует на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешиваясь в патогенез развития заболевания и влияет на все патогенетические звенья аллергической реакции.

АСИТ проводится только под наблюдением врача аллерголога-иммунолога [4, 9, 13].

Известно, что обучение пациентов способно изменить течение заболевания за счет улучшения контроля состояния и изменения образа жизни. Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания, причинах и механизмах симптомов, доступных методах лечения [3, 6].

В фармакотерапии АР используется несколько основных групп лекарственных препаратов: антигистаминные препараты (АГП), глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны), сосудосуживающие препараты, антихолинергические препараты, антилейкотриеновые препараты, моноклональные анти-IgE-антитела (табл. 2). Однако в связи с тем, что именно тканевые эффекты гистамина приводят к развитию симптомов АР, крайне обоснованным является широкое применение антагонистов H1-рецепторов для купирования симптомов заболевания [4, 10, 14–16].

Существуют две группы АГП: первого поколения (седативные) и второго поколения (неседативные). Использование АГП I поколения ограничено их седативным и антихолинергическим эффектами, таким образом, к нежелательным явлениям применения данной группы относят сонливость, головокружение, нарушение координации, тахифилаксию, а по причине м-холинолитического влияния: сухость слизистых, затруднение отхождения мокроты [6, 9]. АГП II поколения лишены вышеописанных побочных эффектов. Кроме того, использование этой группы препаратов не приводит к индукции печеночного метаболизма, их эффективность со временем не снижается, что определяет возможность длительного применения этих препаратов для лечения АР [10, 14, 16].

Среди представленных на сегодняшний день на фармацевтическом рынке препаратов АГП II поколения отдельного внимания заслуживает оригинальный препарат биластин, зарегистрированный в России под торговым названием Никсар®.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА БИЛАСТИН

Биластин – производное бензимидазол-пиперидина и является отдельным химическим веществом, а не структурным производным от других соединений этого класса. Следует отметить, что по исследованиям *in vitro* была доказана высокая специфическая аффинность биластина

- **Таблица 2.** Клинические эффекты фармакологических препаратов при аллергическом риноконъюнктивите [10, 14]
 ● **Table 2.** Clinical effects of pharmacological drugs in allergic rhinoconjunctivitis [10, 14]

Тип препарата	Ринорея	Чиханье	Зуд	Заложенность носа	Начало действия	Длительность действия
Пероральные H1-блокаторы	++	++	++	0/+	1 ч	12–24 ч
Интраназальные H1-блокаторы	++	++	++	+	15 мин	6–12 ч
Интраназальные ГКС	+++	+++	+++	+++	12 ч	6–24 ч
Деконгестанты	0	0	0	++++	5–15 мин	3–6 ч
Интраназальные кромоны	+	+	+	+	различно	2–6 ч

к H1-рецепторам при очень низкой аффинности к другим рецепторам (H2, H3, H4, серотониновым, брадикининовым, M- и адренорецепторам). Сродство к рецептору H1 у биластина в 3 и 5 раз выше, чем у цетиризина и фексофенадина соответственно [17].

Средняя пероральная биодоступность препарата составляет около 60%, и она на 84–90% связана с белками плазмы. Биластин метаболизируется в печени незначительно, в связи с чем не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной или печеночной дисфункцией [18, 19].

По результатам *in vitro* биластин оказывает противовоспалительное действие, ингибируя высвобождение гистамина, IL-4 и фактора некроза опухоли α из тучных клеток человека и гранулоцитов [20]. Биластин не относится к индукторам или ингибиторам изоферментов системы цитохрома P450, что уменьшает возможность лекарственного взаимодействия. Кроме того, биластин является субстратом для P-гликопротеина, который ограничивает его прохождение через гематоэнцефалический барьер и снижает вероятность возникновения эффектов центральной нервной системы (ЦНС) [21].

Биластин в дозах до 100 мг/сут не вызывает побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в т. ч. не изменяет интервал QT. Одновременный прием биластина 20 мг и кетоконазола 400 мг не усиливает изменения на электрокардиограмме [20].

По классификации K. Yanai et al. все АГП I и АГП II можно разделить на три подгруппы в зависимости от показателей неседативных свойств: неседативные (<20%), слабоседативные (20–50%) и седативные ($\geq 50\%$). В неседативную группу включены: биластин (20 мг), фексофенадин (60–120 мг), левоцетиризин (5 мг), эпинастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг), терфенадин (60 мг), цетиризин (10 мг), олопатадин (5 мг) и бепотастин (10 мг) (табл. 3) [8, 22].

Оценка нежелательных эффектов биластина проводилась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Как после однократного, так и после многократного введения биластина в дозе 20 мг не сообщалось ни о субъективных, ни об объективных признаках поражения ЦНС (сонливости, когнитивных расстройствах, снижении концентрации внимания). Данные за седативное действие препарата были получены через 1–8 ч только при применении высокой дозировки препарата – 80 мг, однако и в этом случае побочный

эффект был менее выражен, чем при приеме 25 мг гидроксизина. Спустя 24 ч после курсового приема биластина 80 мг седативный эффект уже не регистрировался [23].

Влияние на способность управлять автомобилем оценивали в тесте по вождению на дороге в двойном слепом перекрестном исследовании с участием 22 здоровых добровольцев, получавших биластин (20 или 40 мг) один раз в день, гидроксизин 50 мг или плацебо 8 дней подряд. Был сделан вывод о том, что биластин не влияет на способность управлять автомобилем, что говорит о его безопасности и оптимальном соотношении «польза/риск». Таким образом, у водителей транспортных средств биластин может считаться препаратом выбора среди антигистаминных средств [23].

Также биластин, в отличие от большинства антагонистов H1-рецепторов, не усиливает депрессивное влияние лоразепама на ЦНС и в противоположность другим АГП II (цетиризин) не усугубляет депрессивные эффекты алкоголя [14].

- **Таблица 3.** Процент связывания (среднее) с H1-рецепторами в головном мозге после перорального приема антигистаминных препаратов по данным ПЭТ [8, 22]

- **Table 3.** Percentage of H1-R occupancy by various antihistamines in the human brain according to PET studies [8, 22]

АГП	Доза (мг)	Среднее значение связывания с H1-рецепторами (%)
Биластин	20	-3,92
Фексофенадин	120	-0,1
Эбастин	10	9,9–14,4
Эпинастин	20	10
Терфенадин	60	12,1–17,2
Азеластин	1	20,3
Меквитазин	3	22
Цетиризин	20	26,0
Астемизол	10	29
d-Хлорфенирамин	1	40,4
Гидроксизин	25	53,95
d-Хлорфенирамин	2	60,4–76,8
d-Хлорфенирамин	5	85,5

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА БИЛАСТИН

Многочисленные результаты исследований клинически по изучению эффективности применения препарата Никсар в лечении САР и КАР свидетельствуют о хорошей динамике основных симптомов заболевания.

Одно из исследований по оценке эффективности биластина в лечении САР было проведено в 2010 г. в университетской лор-клинике г. Вены, Австрия. Согласно стандартизированной методике сравнения антигистаминных препаратов Vienna Challenge Chamber (VCC) [24] проводилось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сбалансированное четырехпериодное перекрестное исследование пациентов с САР, которое оценивало эффективность применения биластина (20 мг), цетиризина (10 мг) и фексофенадина (120 мг) в качестве симптоматической терапии. В исследование входили пациенты с подтвержденной аллергией на пыльцу травы (в ремиссии, вне сезона пыления), принимавшие перорально лекарственные препараты или плацебо спустя 2 ч после провокационного теста с аллергеном в 1-й день исследования. По результатам исследования пациенты, получавшие лекарственные препараты, отметили более выраженный клинический эффект, чем пациенты с плацебо, без статистически значимой разницы в эффективности антигистаминных препаратов. При этом было отмечено быстрое начало (в течение 1 ч) и высокая продолжительность действия препарата Биластин (более 26 ч после приема). В ходе исследования все лекарственные препараты хорошо переносились и серьезных побочных эффектов выявлено не было [25].

В 2003 и 2005 гг. в европейских странах проводилось два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования по оценке и сравнению эффективности биластина (20 мг) с дезлоратадином (5 мг) и с цетиризином (20 мг). В двух исследованиях приняли участие 1 404 пациента с диагностированным диагнозом «САР» и сенсибилизацией к аллергенам пыльцы. Уменьшение первичных данных назальных и неназальных симптомов было значительно выражено у групп, получавших биластин, цетиризин и дезлоратадин, по сравнению с группой плацебо. Все применяемые препараты хорошо переносились, однако в группе биластина значительно меньшее количество пациентов отмечало развитие нежелательных явлений в виде сонливости и усталости по сравнению с пациентами группы цетиризина. По «опроснику качества жизни у больных с риноконъюнктивитом» (RQLQ) биластин значительно уменьшал субъективный дискомфорт и улучшал качество жизни пациентов [26, 27].

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, проводимое в течение месяца в Аргентине, Европе, Южной Африке, включало 651 пациента с КАР, которые получали в качестве терапии биластин (20 мг), цетиризин (10 мг) или плацебо. По результатам исследования был отмечен регион-зависимый эффект: первичная эффективность лечения

антигистаминными препаратами была выше по сравнению с плацебо в странах Европы, Аргентины, в отличие от Южной Африки, где пациенты отметили улучшение состояния на фоне плацебо. Итоговый апостериорный анализ показал, что препараты биластин и цетиризин обладают одинаковой эффективностью лечения, что достоверно превосходит эффект от плацеботерапии. Кроме того, была отмечена безопасность и хорошая переносимость биластина при длительном применении у пациентов с КАР [28].

С 2014 по 2015 г. в Японии проводилось многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III по сравнению эффективности терапии биластином (20 мг один раз в день), фексофенадином (60 мг два раза в день) или плацебо у пациентов с КАР. По прошествии 2-недельного курса лечения было выявлено, что биластин приводил к более значимому уменьшению назальных симптомов, чем плацебо, без значительной разницы в эффективности между биластином и фексофенадином. Однако уже на первый день терапии биластином пациенты отмечали достоверно менее выраженную клиническую симптоматику по сравнению с пациентами параллельных групп ($p < 0,001$) [29].

Нормативные акты по применению лекарственных препаратов в педиатрической практике позволяют экстраполировать часть информации, полученной в ходе исследований взрослых пациентов, на педиатрические группы. Однако исключением являются данные о фармакокинетических характеристиках (определение надлежащих дозировок) и данные о безопасности использования препарата у детей. В педиатрическом фармакокинетическом исследовании было установлено, что доза биластина 10 мг у детей в возрасте от 2 до 11 лет обеспечивает системное воздействие, эквивалентное 20 мг препарата у взрослых [30]. По результатам многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 2013–2014 гг. был сделан вывод о высоком профиле безопасности и хорошей переносимости препарата биластин 10 мг в сравнении с плацебо у детей в возрасте от 2 до < 12 лет с аллергическим риноконъюнктивитом или хронической крапивницей [31].

Таким образом, опубликованные доклинические и клинические исследования доказали высокую антигистаминную активность биластина 20 мг *in vitro* и *in vivo*, отсутствие сердечных побочных и седативных эффектов на ЦНС, возможность устранять носовые и глазные симптомы АР и улучшать качество жизни пациентов с данным заболеванием. Учитывая все вышесказанное, сделан вывод о соответствии препарата биластин современным критериям ЕААСI/ВАО АRIA для лекарственных средств, используемых для лечения АР [32].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К. 27 лет. Обратился 11.03.2018 г. в ФГБУ «СПБ НИИ ЛОР» МЗ РФ с жалобами на затруднение носового дыхания, ринорею, чиханье.

Пациент страдает АР более 10 лет. Ранее при обследовании (более 7 лет назад, выписки не предоставлены)

выявлена повышенная чувствительность к клещам домашней пыли. Пациенту был назначен спрей Мометазона фуруат с положительным эффектом. Далее пациент долгое время никуда не обращался и при ухудшении ринита самостоятельно использовал спрей Мометазона фуруат. Ухудшение ринита более 3 мес., после ОРЗ. Вновь стал периодически применять иГКС, без значимого эффекта.

Из анамнеза жизни: у матери бронхиальная астма. Пыльцевую, эпидермальную, инсектную, пищевую сенсибилизацию пациент отрицает. При контакте с домашней пылью отмечает резкое ухудшение носового дыхания. Лекарственную непереносимость отрицает. Профессиональные вредности отрицает, работает в офисе.

Из сопутствующих заболеваний: дискинезия желчевыводящих путей. В 2010 г. оперирован по поводу искривления носовой перегородки. Стаж курения более 10 лет.

По анализам: клинический анализ крови без патологии. ФВД: нарушений бронхиальной проходимости не выявлено, проба с бронхолитиком отрицательная.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожа и слизистые чистые. Отеков нет. ЧСС 76 в минуту, ритм АД 120/80. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. По шкале ВАШ – 7 см (до 2 см – контролируемый АР, 2–5 см – частично контролируемый АР, более 5 см – неконтролируемый АР).

Заключительный диагноз: *Хронический персистирующий аллергический ринит, бытовая сенсибилизация, легкое, неконтролируемое течение.*

Рекомендовано: спрей Мометазона фуруат 50 мкг 2 дозы в каждый носовой ход в течение 2 мес., повторная консультация через 3–4 нед.

Повторный визит 16.04.2018 г. Сохраняется затруднение носовое дыхания, беспокоит сухость в полости носа, отделяемого из полости носа нет, продолжает беспокоить чих. По шкале ВАШ – 6 см (неконтролируемый АР).

Рекомендовано: уменьшить кратность спрея Мометазона фуруат до 1 дозы 1 раз в каждый носовой ход, добавить таблетки Нискар 20 мг 1 таблетка 1 раз 1 мес.

Визит от 18.05.2018 г. Чиханье не беспокоит, носовое дыхание значимо улучшилось, отделяемого из полости носа нет. Негативных побочных эффектов на фоне терапии не отмечает. По шкале ВАШ – 3 см (частично контролируемый АР). В дальнейшем планируется АСИТ клещевыми аллергенами.

Таким образом, на фоне лечения препаратом Нискар (20 мг) было отмечено уменьшение назальной симптоматики, стабилизация состояния пациента в отношении течения ПАР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика и адекватное лечение АР позволяют добиться быстрого купирования симптомов заболевания, улучшить качество жизни пациентов, значительно уменьшать риск осложнений.

Нискар, являясь современным представителем АГП II, оказывает хорошее терапевтическое действие в отношении всех симптомов САР и ПАР и имеет высокий профиль безопасности. Препарат может быть рекомендован в клинической оториноларингологической практике для лечения АР.



Поступила / Received 28.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2021
Принята в печать / Accepted 15.02.2021

Список литературы

- De Weerd N.A., Bhalla P.L., Singh M.B. Aeroallergens and pollinosis: molecular and immunological characteristics of cloned pollen allergens. *Aerobiologia*. 2002;18(2):87–106. <https://doi.org/10.1023/A:1020685718591>.
- An S.Y., Choi H.G., Kim S.W., Park B., Lee J.S., Jang J.H., Sung M.W. Analysis of various risk factors predisposing subjects to allergic rhinitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2015;33(2):143–151. <https://doi.org/10.12932/AP0554.33.2.2015>.
- Терехова Е.П., Ненашева Н.М., Терехов Д.В. Роль современных антигистаминных препаратов в лечении сезонной аллергии. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(8):32–40. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-8-32-40>.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
- Рязанцев С.В. *Аллергический ринит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии*. М.; 2006. 28 с. Режим доступа: <https://lornii.ru/upload/iblock/c69/Аллергический%20ринит.pdf>.
- Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., Zaky Helal M., Gómez R.M., Compalati E., Zernotti M.E. et al. The International Survey on the Management of Allergic Rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):10. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0057-0>.
- Yanai K., Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.06.008>.
- Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2000;55(2):116–134. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x>.
- Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
- Ненашева Н.М. Первая линия терапии аллергических заболеваний: как выбрать правильный препарат. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(37):6–13. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-37-6-13>.
- Кривопапов А.А., Реброва С.А., Кривопапова Л.И. Новые возможности патогенетической терапии аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2018;20(8):89–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-89-91>.
- Alvaro M., Sancha J., Larramona H., Lucas J.M., Mesa M., Tabar A.I. et al. Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(4):265–272. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.07.018>.
- Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):213. <https://doi.org/10.3390/ijms20010213>.
- Demoly P., Chiriac A.M., Berge B., Rostin M. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):29. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-29>.
- Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Антигистаминные препараты второго поколения в комплексном лечении аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2019;20(6):110–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-110-114>.

17. Corcostegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs RD*. 2005;6(6):371–384. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506060-00005>.
18. Church M.K. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(5):779–793. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.604029>.
19. Church M.K., Tiongco-Recto M., Ridolo E., Novák Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(3):445–454. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1681134>.
20. Kowal K., DuBusse L. Bilastine as a potential treatment in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(4):312–316. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4049>.
21. Lucero M.L., Gonzalo A., Ganza A., Leal N., Soengas I., Iloja E. et al. Interactions of bilastine, a new oral H(1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(1 Suppl):8–17. <https://doi.org/10.3109/01480545.2012.682653>.
22. Tashiro M., Sakurada Y., Iwabuchi K., Mochizuki H., Kato M., Aoki M. et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(8):890–900. <https://doi.org/10.1177/0091270004267590>.
23. García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijano R.M., Valiente R., Barbanoj M.J. Comparison oral dose administrations of peripheral and of bilastine, central effects a new of single H1-antihistamine: and repeated a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):675–685. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31818b2091>.
24. Stübner P., Zieglmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna challenge chamber (VCC). *Curr Med Res Opin*. 2004;20(6):891–902. <https://doi.org/10.1185/030079904125003700>.
25. Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna challenge chamber. *Inflamm Res*. 2010;59(5):391–398. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0117-4>.
26. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64(1):158–165. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x>.
27. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquert L. et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338–1347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x>.
28. Sastre J., Mullol J., Valero A., Valiente R.; Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):121–130. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.640667>.
29. Okubo K., Gotoh M., Asako M., Nomura Y., Togawa M., Saito A. et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase III study. *Allergol Int*. 2017;66(1):97–105. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.05.014>.
30. Yavuz S., Koç O., Gungor A., Gök F., Hawley J., O'Brien C. Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM). *Clin Transl Allergy*. 2016;6(1):1–60. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0117-8>.
31. Novák Z., Yáñez A., Kiss I., Kuna P., Tortajada-Girbés M., Valiente R. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2016;27(5):493–498. <https://doi.org/10.1111/pai.12555>.
32. Bousquet J., Ansótegui I., Canonica J.W., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Bachert C. et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):131–139. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.648263>.

References

1. De Weerd N.A., Bhalla P.L., Singh M.B. Aeroallergens and pollinosis: molecular and immunological characteristics of cloned pollen allergens. *Aerobiologia*. 2002;18(2):87–106. <https://doi.org/10.1023/A:1020685718591>.
2. An S.Y., Choi H.G., Kim S.W., Park B., Lee J.S., Jang J.H., Sung M.W. Analysis of various risk factors predisposing subjects to allergic rhinitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2015;33(2):143–151. <https://doi.org/10.12932/AP0554.33.2.2015>.
3. Terekhova Ye.P., Nenasheva N.M., Terekhov D.V. The role of modern antihistamines in the treatment of seasonal allergies. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(8):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-8-32-40>.
4. Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Iilina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
5. Brožek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
6. Ryazansev S.V. *Allergic Rhinitis: Etiology, Pathogenesis, Features of Pharmacotherapy*. Moscow; 2006. 28 p. (In Russ.) Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/c69/Аллергический%20ринит.pdf>.
7. Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., Zaky Helal M., Gómez R.M., Compalati E., Zernotti M.E. et al. The International Survey on the Management of Allergic Rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):10. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0057-0>.
8. Yanai K., Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.06.008>.
9. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2000;55(2):116–134. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x>.
10. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
11. Nenasheva N.M. The First Line of Allergic Diseases Therapy: How to Select the Right Drug. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(37):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-37-6-13>.
12. Krivopalov A.A., Rebrova S.A., Krivopalova L.I. New possibilities of pathogenetic therapy for allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;20(8):89–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-89-91>.
13. Alvaro M., Sancha J., Larramona H., Lucas J.M., Mesa M., Tabar A.I. et al. Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(4):265–272. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.07.018>.
14. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):213. <https://doi.org/10.3390/ijms20010213>.
15. Demoly P., Chiriac A.M., Berge B., Rostin M. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):29. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-29>.
16. Krivopalov A.A., Shamkina P.A. The second-generation antihistamines in the complex treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;20(6):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-110-114>.
17. Corcostegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs RD*. 2005;6(6):371–384. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506060-00005>.
18. Church M.K. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(5):779–793. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.604029>.
19. Church M.K., Tiongco-Recto M., Ridolo E., Novák Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(3):445–454. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1681134>.
20. Kowal K., DuBusse L. Bilastine as a potential treatment in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(4):312–316. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4049>.
21. Lucero M.L., Gonzalo A., Ganza A., Leal N., Soengas I., Iloja E. et al. Interactions of bilastine, a new oral H(1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(S1):8–17. <https://doi.org/10.3109/01480545.2012.682653>.
22. Tashiro M., Sakurada Y., Iwabuchi K., Mochizuki H., Kato M., Aoki M. et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor

- occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(8):890–900. <https://doi.org/10.1177/0091270004267590>.
23. García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijoan R.M., Valiente R., Barbanoj M.J. Comparison oral dose administrations of peripheral and of bilastine, central effects a new of single H1-antihistamine: and repeated a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(6):675–685. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31818b2091>.
 24. Stübner P., Zieglmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna challenge chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):891–902. <https://doi.org/10.1185/030079904125003700>.
 25. Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna challenge chamber. *Inflamm Res.* 2010;59(5):391–398. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0117-4>.
 26. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009;64(1):158–165. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x>.
 27. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquert L. et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(9):1338–1347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x>.
 28. Sastre J., Mullol J., Valero A., Valiente R.; Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):121–130. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.640667>.
 29. Okubo K., Gotoh M., Asako M., Nomura Y., Togawa M., Saito A. et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase III study. *Allergol Int.* 2017;66(1):97–105. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.05.014>.
 30. Yavuz S., Koç O., Gungor A., Gök F., Hawley J., O'Brien C. Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM). *Clin Transl Allergy.* 2016;(6):1–60. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0117-8>.
 31. Novák Z., Yáñez A., Kiss I., Kuna P., Tortajada-Girbés M., Valiente R. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy and Immunol.* 2016;27(5):493–498. <https://doi.org/10.1111/pai.12555>.
 32. Bousquet J., Ansótegui I., Canonica J.W., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Bachert C. et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):131–139. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.648263>.

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; krivopalov@list.ru

Реброва Светлана Александровна, врач-аллерголог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; svetlanrebrov@yandex.ru

Шамкина Полина Александровна, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; p.s.ent@bk.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; krivopalov@list.ru

Svetlana A. Rebrova, Allergist, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; svetlanrebrov@yandex.ru

Polina A. Shamkina, Postgraduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; p.s.ent@bk.ru

Лечение перфорации барабанной перепонки плазмой крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста

А.И. Крюков^{1,2}, А.В. Гуров^{1,2}, А.Г. Ермолаев¹, З.В. Мурзаханова^{1✉}, z-u-l-4-i-k@mail.ru, Т.К. Дубовая¹, А.А. Бахтин³

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

³ Научный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

Резюме

Введение. Проблема развития острого посттравматического отита не утратила своей актуальности. Длительное сохранение дефекта барабанной перепонки способствует развитию хронического воспаления в среднем ухе и ухудшению качества жизни больных.

Цель исследования. Изучить влияние плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста на регенерацию тканей барабанной перепонки у пациентов с острой посттравматической перфорацией.

Материалы и методы. Пациентов с острой посттравматической перфорацией барабанной перепонки разделили на основную (24 человека) и контрольную (19 человек) группы. Пациентам основной группы в область перфорации барабанной перепонки однократно аппликационно вводили сгусток аутоплазмы крови, обогащенный тромбоцитарными факторами роста. Пациентам контрольной группы производили динамическое наблюдение за процессами естественной регенерации тканей барабанной перепонки. На 5, 10 и 15-е сут. проводили оценку регенерации тканей барабанных перепонок субъективно (жалобы больных, аудиометрия) и объективно (отоскопия с расчетом динамики относительной площади перфорации, отоакустическая эмиссия).

Результаты. Однократная аппликация плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на область перфорации достоверно чаще сопровождалась закрытием перфорации барабанной перепонки ($p \leq 0,01$) и уменьшением средней относительной площади перфорации барабанной перепонки на 10-е и 15-е сут. исследования ($p \leq 0,01$). Динамика средней относительной площади перфорации барабанной перепонки отражала большую скорость закрытия дефекта барабанной перепонки в основной группе. Лучшее заживление барабанной перепонки у пациентов основной группы сопровождалось улучшением слуховой функции пораженного уха. Качество слуха было в среднем достоверно лучше у пациентов основной группы, чем у пациентов контрольной группы, как на 10-й, так и на 15-й день наблюдения ($p \leq 0,01$).

Вывод. Клиническое применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, благоприятно влияет на скорость, интенсивность закрытия перфорации барабанной перепонки и слух.

Ключевые слова: барабанная перепонка, регенерация барабанной перепонки, травматическая перфорация барабанной перепонки, посттравматический отит, снижение слуха

Для цитирования: Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Дубовая Т.К., Бахтин А.А. Лечение перфорации барабанной перепонки плазмой крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста. *Медицинский совет.* 2021;(12):110–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-110-115>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Eardrum perforation treatment blood plasma enriched with platelet growth factors

Andrey I. Kriukov^{1,2}, Alexander V. Gurov^{1,2}, Aleksandr G. Ermolaev¹, Zulfiya V. Murzakhanova^{1✉}, z-u-l-4-i-k@mail.ru, Tatiana K. Dubovaya¹, Arthyr A. Bakhtin³

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

³ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Introduction. The problem of the development of acute post-traumatic otitis media has not lost its relevance. Long-term preservation of the defect of the tympanic membrane contributes to the development of chronic inflammation in the middle ear and a deterioration in the quality of life of patients.

Objective. To study the effect of blood plasma enriched with platelet growth factors on the regeneration of the tympanic membrane tissues in patients with acute post-traumatic perforation.

Materials and methods. Patients with acute post-traumatic perforation of the tympanic membrane were divided into the main (24 people) and control (19 people) groups. Patients of the main group in the area of perforation of the tympanic membrane were injected once by application with a clot of autoplasm, enriched with platelet growth factors. The control group patients underwent dynamic observation of the processes of natural regeneration of the tympanic membrane tissues. On the 5, 10 and 15th days, the tissue regeneration of the tympanic membranes was assessed subjectively (patient complaints, audiometry) and objectively (otoscopy with the calculation of the dynamics of the relative perforation area, otoacoustic emission).

Results. A single application of blood plasma enriched with platelet growth factors to the perforation area was significantly more often accompanied by closure of the tympanic membrane perforation ($p \leq 0.01$) and a decrease in the average relative area of the tympanic membrane perforation on days 10 and 15 of the study ($p \leq 0.01$). The dynamics of the average relative area of the tympanic membrane perforation reflected a high rate of closure of the tympanic membrane defect in the main group. Better healing of the tympanic membrane in patients of the main group was accompanied by an improvement in the auditory function of the affected ear. The quality of hearing was, on average, significantly better in the patients of the main group than in the patients of the control group, both on the 10th and 15th days of observation ($p \leq 0.01$).

Conclusion. Clinical use of blood plasma enriched with platelet growth factors has a beneficial effect on the rate, intensity of closure of the tympanic membrane perforation and hearing.

Keywords: tympanic membrane, regeneration of the tympanic membrane, traumatic perforation of the tympanic membrane, post-traumatic otitis media, hearing loss

For citation: Kriukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Dubovaya T.K., Bakhtin A.A. Eardrum perforation treatment blood plasma enriched with platelet growth factors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):110–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-110-115>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Барабанная перепонка является структурой, наиболее уязвимой к резким перепадам атмосферного давления. Разница давлений снаружи и внутри перепонки всего в 0,34 атм. (34,47 Па) уже способна привести к разрыву барабанной перепонки, а при воздействии 1,02 атм. барабанная перепонка разрывается на 50% диаметра [1–4]. Подобные резкие перепады атмосферного давления возможны, помимо прямого воздействия повреждающего фактора и аутоотравматизации, при авиационных перелетах, при ударе ладонью по уху, занятии дайвингом и др., что обуславливает высокую частоту встречаемости острой посттравматической перфорации барабанной перепонки [3–8].

В последнее десятилетие в США на долю заболеваний среднего уха, сопровождающихся развитием перфорации, приходится от 1 до 3% населения страны, а среди населения мира — не менее 1% [5, 6]. В то же время в 30% случаев перфорация барабанной перепонки осложняется развитием среднего отита [7–10]. В РФ в 2018 г. было зарегистрировано 37 861 случай госпитализаций пациентов с перфоративными отитами различной этиологии [4, 6].

Улучшение результатов лечения острой перфорации барабанной перепонки является важной задачей современной оториноларингологии, что обусловлено как высокой частотой встречаемости перфорации барабанной перепонки, полиэтиологичностью данного состояния, так и зачастую неудовлетворительными результатами ее хирургической коррекции [4, 7–12]. При этом продолжительность сохранения дефекта барабанной перепонки напрямую связана с частотой развития воспаления среднего уха и впоследствии с тугоухостью [13–17].

В настоящее время разработано множество различных способов консервативного и хирургического закрытия

перфорации барабанной перепонки [12, 17]. Однако, несмотря на это, существующие различные методики закрытия перфорации барабанной перепонки не всегда эффективны. В последние десятилетия тканевая инженерия и клеточная терапия находят все большее применение в клинической практике [18–21]. Так, одним из современных направлений реконструктивно-восстановительной хирургии является применение биотехнологий для ускорения регенерации поврежденных тканей [22–25]. На сегодняшний день опубликовано множество работ, подтверждающих эффективность использования плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (ПКОТФР), в травматологии, пластической хирургии, стоматологии, косметологии и др. [26–30]. В его основе лежат исследования, в которых было установлено, что в тромбоцитах содержится большое количество белков, в т. ч. ростовые факторы, регуляторные белки цитоскелета, цитокины, сигнальные молекулы, мембранные белки, некоторые факторы свертывания крови и другие биологически активные вещества [31–33].

Достижения в изучении процессов регенерации тканей путем использования тромбоцитарных факторов роста и отсутствие четких представлений о влиянии ПКОТФР на регенерацию перфорации барабанной перепонки в клинике обусловили актуальность исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентов с острой перфорацией барабанной перепонки разделили на две группы: основную (24 человека) и контрольную (19 человек), достоверно не различавшиеся по возрастным, гендерным признакам, частоте и выраженности расстройства слуха. Всем пациентам в день первичного обращения проводили комплексное обследование, включающее: общий анализ крови; общий анализ

мочи; отоскопию; КТ височных костей; тональную пороговую аудиометрию в диапазоне частот от 125 до 20 000 Гц и отоакустическую эмиссию (регистрировали задержанную вызванную отоакустическую эмиссию (ЗВОАЭ) и отоакустическую эмиссию на частоте продукта искажения (ПАОАЭ)); оценивали жалобы пациентов на изменение слуха по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), наличие или отсутствие болезненных ощущений в пораженном ухе, а также наличие или отсутствие высокочастотного шума в пораженном ухе. Сравнивали показатели аудиологического исследования на пораженной и интактной стороне. Степень снижения слуха оценивали согласно Международной классификации ВОЗ на частотах 500, 1 000, 2 000, 4 000 Гц. Через 15 дней после первичного обращения проводили контрольную тональную пороговую аудиометрию и регистрировали отоакустическую эмиссию. На 5, 10 и 15-е сут. проводили отоскопическую оценку регенерации барабанной перепонки. Изображение фотографировали, в программе ImageJ 1.52 производили расчет динамики относительной площади перфорации барабанной перепонки и оценивали следующие критерии: закрытие перфорации барабанной перепонки; сохранение перфорации барабанной перепонки без признаков воспалительных изменений; наличие признаков воспалительных изменений тканей барабанной перепонки (клинические признаки отита). В те же сроки в динамике оценивали жалобы пациентов на изменения слуха на стороне перфорации с использованием ВАШ. Также оценивали наличие либо отсутствие жалоб на болезненные ощущения и высокочастотный шум в пораженном ухе.

Пациентам основной группы непосредственно перед манипуляцией произвели забор 2 мл аутокрови из вены. После этапа центрифугирования в режиме 230 gpm 8 мин происходило разделение крови на три составляющие: слой с плазмой крови и тромбоцитами, слой лейкоцитов и слой эритроцитов. Верхний слой, содержащий аутоплазму крови с тромбоцитами, селективно отбирали с помощью стерильной пипетки Пастера, добавляли катализатор (10%-ный раствор CaCl_2), через 15 мин происходило образование сгустка ПКОТФР. Полученный сгусток ПКОТФР вводили однократно аппликационно в область перфорации барабанной перепонки с помощью стерильной пипетки Пастера только пациентам основной группы. Введенный тромбоцитарный сгусток подвергался резорбции на следующие сутки после введения в область перфорации барабанной перепонки. Пациентам контрольной группы проводили лишь динамическое наблюдение за самостоятельными процессами регенерации барабанной перепонки.

Статистическую обработку клинических данных проводили в программе Statistica 7.0 методом ANOVA. Переменные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. При нормальном распределении переменных их представляли как средние арифметические величины (M) со средним квадратичным отклонением (s). Для определения статистической значимости нормально распределенных переменных применяли t -критерий Стьюдента. Определение значимости отличий переменных, не получивших нормального распределения,

проводили с использованием U -критерия Вилкоксона либо Манна – Уитни (для независимых групп). Статистическую значимость различий принимали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении тональной пороговой аудиометрии в день первичного обращения у всех пациентов обеих групп выявили снижение слуха на стороне поражения по кондуктивному типу легкой или I степени. Также у всех пациентов обеих групп в день обращения не удалось зарегистрировать отоакустическую эмиссию в окне исследования в диапазоне 0,5–10 000 Гц в связи с наличием перфорации барабанной перепонки.

На 5-е сут. наблюдения закрытие перфорации барабанной перепонки отметили при отоскопии только у пациентов основной группы в 4 случаях из 24 ($p \leq 0,05$).

На 10-е сут. наблюдения у 12 из 24 пациентов основной группы регистрировали закрытие перфорации барабанной перепонки, в то время как у пациентов контрольной группы закрытия перфорации не наблюдали ($p \leq 0,01$).

На 15-е сут. наблюдения закрытие перфорации барабанной перепонки регистрировали только у пациентов основной группы в 18 случаях из 24 в сравнении с пациентами контрольной группы, где закрытия перфорации не происходило ($p \leq 0,01$).

На 15-е сут. наблюдения у пациентов основной группы регистрировали достоверно меньшее количество случаев с сохранением перфорации барабанной перепонки в сравнении с пациентами контрольной группы (6 из 24 случаев в основной группе при отсутствии случаев закрытия перфорации в контрольной группе) ($p \leq 0,05$). Закрытие перфорации барабанной перепонки у пациентов основной группы происходило достоверно чаще к 15-м сут. (в 4 случаях на 5-е сут. и в 18 случаях на 15-е сут.) ($p \leq 0,05$).

Необходимо отметить, что у пациентов основной группы не регистрировали ни одного случая воспалительных изменений тканей барабанной перепонки на всем протяжении исследования, в то время как у пациентов контрольной группы наблюдали три подобных случая ($p^3 \geq 0,05$).

При первичном обращении и через 5 дней наблюдения достоверно значимой разницы размеров средней относительной площади перфорации барабанной перепонки у пациентов основной и контрольной групп не отметили. Однако уже через 10 дней после первичного осмотра средняя относительная площадь перфорации барабанной перепонки у пациентов основной группы составила $5,1 \pm 5,7\%$, что было достоверно меньше, чем у пациентов контрольной группы – $10,9 \pm 2,9\%$ ($p \leq 0,01$). Через 15 дней этот показатель у пациентов основной группы составил $1,5 \pm 2,7\%$, что было также достоверно меньше, чем у пациентов контрольной группы – $6,0 \pm 2,9\%$ ($p \leq 0,01$), и отражает разницу между скоростью и интенсивностью закрытия дефекта барабанной перепонки в группах (табл.).

Достоверную разницу показателей средней относительной площади перфорации барабанной перепонки

● **Таблица.** Динамика относительной площади перфорации барабанной перепонки у пациентов основной (n = 24) и контрольной (n = 19) групп

● **Table.** Dynamics of the relative area of tympanic membrane perforation in patients of the main (n = 24) and control (n = 19) groups

Группа	Показатели относительной площади ПБП (%) в сроки наблюдения			
	День обращения	5-й день	10-й день	15-й день
Основная	20,5 ± 5,8	11,9 ± 8,23	5,1 ± 5,7**	1,5 ± 2,7**
Контрольная	18,5 ± 3,2	15,1 ± 3,3	10,9 ± 2,9	6,0 ± 2,9

p < 0,01 достоверность между группами в тот же период наблюдения.

отмечали также между этапами исследования в обеих группах. Так, к 15-м сут. наблюдали уменьшение диаметра перфорации барабанной перепонки ($p \leq 0,05$). Однако у пациентов основной группы уменьшение относительной площади перфорации барабанной перепонки в 1,7 раза произошло уже на 5-е сут., в 4,02 раза – на 10-е сут. и в 13,64 раза на 15-е сут. наблюдения ($p \leq 0,05$). У пациентов контрольной группы на 5-е сут. наблюдения уменьшение относительной площади перфорации барабанной перепонки произошло в 1,22 раза, на 10-е сут. – в 1,69 раза и в 3,05 раза на 15-е сут. наблюдения ($p \leq 0,05$). Приведенные показатели отражают большую скорость закрытия дефекта барабанной перепонки у пациентов основной группы.

Лучшее заживление барабанной перепонки у пациентов основной группы сопровождалось улучшением слуховой функции пораженного уха.

Качество слуха по ВАШ уже на 10-е и 15-е сут. исследования было лучше у пациентов основной группы. Так, 7 пациентов отметили улучшение слуха по ВАШ до 0 баллов (отсутствие жалоб на снижение слуха) на 10-е сут. и 18 – на 15-е сут., что было достоверно чаще, чем у пациентов контрольной группы ($p \leq 0,01$). Все больные контрольной группы отмечали улучшение слуха на 15-е сут. наблюдения и оценили его в среднем на 2 балла по ВАШ (наличие незначительного снижения слуха).

Параллельно с оценкой жалоб пациентов изучали динамику показателей тональной пороговой аудиометрии в диапазоне частот от 125 до 20 кГц. У пациентов основной группы на 15-е сут. наблюдения показатели

интенсивности слуховой функции при аудиологическом исследовании на частотах от 250 до 4 000 Гц были достоверно ниже (лучше), чем показатели интенсивности при первичном исследовании ($p \leq 0,05$). У пациентов контрольной группы на 15-е сут. наблюдения показатели интенсивности слуховой функции при проведении аудиологического исследования были также ниже (лучше), чем показатели интенсивности при первичном исследовании, но достоверно различались ($p \leq 0,05$) только на частотах от 250 до 2 000 Гц включительно.

Помимо субъективного исследования слуховой функции в динамике, пациентам обеих групп провели объективное исследование. В качестве объективного исследования слуховой функции применили отоакустическую эмиссию (регистрировали ЗВОАЭ и ПИОАЭ) на 15-й день наблюдения.

Через 15 дней после первичной явки у 18 пациентов (75%) основной группы выявляли отоакустическую эмиссию на всех частотах при стимуляции в окне исследования в диапазоне 0,5–10 000 Гц ($p \leq 0,05$). Наряду с этим, у пациентов контрольной группы отоакустическую эмиссию зарегистрировать не удалось в связи с сохраняющейся перфорацией барабанной перепонки.

ВЫВОДЫ

Из полученных результатов исследования следует, что использование однократной аппликации ПКOTФР в область перфорации достоверно чаще сопровождалось закрытием перфорации барабанной перепонки ($p \leq 0,01$) и уменьшением средней относительной площади перфорации барабанной перепонки на 10-е и 15-е сут. исследования ($p \leq 0,01$). Закрытие дефекта барабанной перепонки отмечали только в основной группе. Поэтапная динамика средней относительной площади перфорации барабанной перепонки в каждой группе отражала большую скорость закрытия дефекта барабанной перепонки в основной группе.

Таким образом, клиническое применение ПКOTФР благоприятно влияет на скорость, интенсивность закрытия перфорации барабанной перепонки и слуховую функцию, что было подтверждено нами с помощью как субъективных, так и объективных методов исследования.



Поступила / Received 20.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2021

Принята в печать / Accepted 18.05.2021

Список литературы

1. Ritenour A.E., Wickley A., Ritenour J.S., Kriete B.R., Blackbourne L.H., Holcomb J.B., Wade C.E. Tympanic Membrane Perforation and Hearing Loss from Blast Overpressure in Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom wounded. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S174–S178. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318160773e>.
2. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. *Заболевания среднего уха: руководство для врачей*. М.: Медицина; 1988. 288 с.
3. Родионова О.И., Ярута А.В. Травматическая перфорация барабанной перепонки. *Военная медицина*. 2018;(2):31–32. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/files/b6b0029da087a47737c29e43973a45a/>.
4. Гаров Е.В., Крюков А.И., Зеленкова В.Н., Сидорина Н.Г., Калюшина А.С. Атипичное течение воспаления в среднем ухе. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(4):9–15. <https://doi.org/10.17116/otorino20178249-15>.
5. Feidt H., Federspil P. Personal Studies on the Current Spectrum of Pathogenic Bacteria in Otitis Externa and Chronic Otitis Media. *Laryngorhinootologie*. 1989;68(7):401–406. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-2007-998363>.
6. Onal K., Kazikdas K.C., Uğuz M.Z., Gursoy S.T., Gokce H. A Multivariate Analysis of otological, Surgical and Patient-Related Factors in Determining Success in Myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115–120. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00947.x>.
7. Амонов Ш.Э., Саидов С.Х., Амонов А.Ш. Комплексная диагностика экссудативного среднего отита у детей. *Российская оториноларингология*. 2012;(5):14–16. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2012/05/j_rus_LOR_5_2012.pdf.
8. Староха А.В., Давыдов А.В., Кочеров С.Н. Способ мирингопластики без заполнения барабанной полости рассасывающимися материалами.

- Российская оториноларингология. 2012;(3):115–119. Режим доступа: http://entru.org/files/j_rus_LOR_3_2012.pdf.
9. Полякова С.Д., Батенева Н.Н., Попова Б.А. Комплексный подход к диагностике и лечению травматических отитов. *Российская оториноларингология*. 2009;(4):114–118. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2009/04/j_rus_LOR_4_2009.pdf.
 10. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Миронов А.А. Подготовка больного хроническим гнойным мезотимпанитом к операции на ухе. В: *Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха: материалы российской научно-практической конференции*. М.; 2002. С. 107–108.
 11. Pannu K.K., Chadha S., Kumar D., Preeti. Evaluation of Hearing Loss in Tympanic Membrane Perforation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63(3):208–213. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0129-6>.
 12. Свистушкин В.М., Золотова А.В., Мокоян Ж.Т., Артамонова П.С. Возможности закрытия стойкой перфорации барабанной перепонки: от исторических аспектов до современных методов. *Медицинский совет*. 2020;(6):122–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-122-126>.
 13. Семенов Ф.В. Отомикроскопическое обследование больных с патологией среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(4):48–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19730876>.
 14. Крюков А.И., Гуров А.В., Ельчанинов А.В., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):17–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198406117>.
 15. Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Золотова А.В., Мокоян Ж.Т. Тканеинженерный подход к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки. *Медицинский совет*. 2019;(8):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.
 16. Полякова С.Д., Батенева Н.Н., Попова Б.А. Комплексный подход к диагностике и лечению травматических отитов. *Российская оториноларингология*. 2009;(4):114–118. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2009/04/j_rus_LOR_4_2009.pdf.
 17. Гаров Е.В., Крюков А.И., Зеленкова В.Н., Сидорина Н.Г., Калюшина А.С. Атипичное течение воспаления в среднем ухе. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(4):9–15. <https://doi.org/10.17116/otorino20178249-15>.
 18. Anita E., Aguirre J., Algorta J., Ayerdi E., Cabezas A.I., Orive G., Andia I. Effectiveness of Autologous Preparation Rich in Growth Factors for the Treatment of Chronic Cutaneous Ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84B(2):415–421. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30886>.
 19. Kim D., Je Y., Kim C., Lee Y., Seo Y.J., Lee J.H., Lee Y. Can Platelet-Rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23(4):424–431. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.4.424>.
 20. Zhou S., Estrera A., Miller C., Ignacio C., Panthayi S., Loubser P. et al. Analysis of Autologous Platelet-Rich Plasma during Ascending and Transverse Aortic Arch Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1525–1530. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.09.054>.
 21. Цепколенко В.А., Суровяк П. PRP-стимуляция синтеза коллагена I типа в коже человека: плацебо-контролируемое исследование *in vivo*. *Вестник эстетической медицины*. 2012;11(3):17–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18079350>.
 22. Laver L., Carmont M.R., McConkey M.O., Palmanovich E., Yaacobi E., Mann G. et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) as Atreatment for High Ankle Sprain in Elite Athletes: A Randomized Control Trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(11):3383–3392. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3119-x>.
 23. Хелминская Н.М., Кравец В.И., Гончарова А.В., Краснов Н.М. Об эффективности и перспективах использования плазмы крови в комплексном замещении ограниченных костных дефектов челюстей. *Медицинский альманах*. 2015;(3):199–202. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24361078>.
 24. Saliba I., Alzahrani M., Zhu T., Chemtob S. Growth Factors Expression in Hyaluronic Acid Fat Graft Myringoplasty. *Laryngoscope*. 2014;124(6):224–230. <https://doi.org/10.1002/lary.24468>.
 25. Gentile P., Gargovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development. *Cells*. 2019;8(5):466. <https://doi.org/10.3390/cells8050466>.
 26. Hajioannou J.K., Bizaki A., Fragiadakis G., Bourolas C., Spanakis I., Chlouverakis G., Bizakis J. Optimal Time for nasal Packing Removal after Septoplasty. A Comparative Study. *Rhinology*. 2007;45(1):68–71. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=609>.
 27. Epley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147–159. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf>.
 28. Гуров А.В., Ельчанинов А.В., Мурзаханова З.В. Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки. *Медицинский совет*. 2019;(20):108–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-108-114>.
 29. Requel C.A., Requel S., Granja P.L. Fibroblasts as Maestros Orchestrating Tissue Regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(1):240–251. <https://doi.org/10.1002/term.2405>.
 30. Yaşar, M., Kaya A., Karaman H., Kavugudurmaz M., Polat H., Sağıt M., Özcan İ. Potential Curative Role of Hypericum Perforatum in an Experimental Rat Model of Tympanic Membrane Perforation. *J Int Adv Otol*. 2016;12(3):252–256. <https://doi.org/10.5152/iao.2016.1612>.
 31. Mei-Dan O., Carmont M., Laver L., Nyska M., Kammar H., Mann G. et al. Standardization of the Functional Syndesmosis Widening by Dynamic U.S Examination. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2013;5:9. <https://doi.org/10.1186/2052-1847-5-9>.
 32. Weyrich A.S., Schwertz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein Synthesis by Platelets: Historical and New Perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):241–246. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x>.
 33. Werner S., Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83(3):835–870. <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>.

References

1. Ritenour A.E., Wickley A., Ritenour J.S., Kriete B.R., Blackbourne L.H., Holcomb J.B., Wade C.E. Tympanic Membrane Perforation and Hearing Loss from Blast Overpressure in Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom wounded. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S174–S178. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318160773e>.
2. Tarasov D.I., Fedorova O.K., Bykova V.P. *Middle Ear Diseases: A Guide for Doctors*. Moscow: Meditsina; 1988. 288 p. (In Russ.).
3. Rodionova O.I., Yaruta A.V. Traumatic Perforation of the Tympanic Membrane. *Voennaya meditsina = Military Medicine*. 2018;(2):31–32. (In Russ.) Available at: <https://www.bsmu.by/files/b6b0029da087a477737c29e43973a45a/>.
4. Garov E.V., Kryukov A.I., Zelenkova V.N., Sidorina N.G., Kaloshina A.S. Atypical Inflammation of the Middle Ear. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(4):9–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20178249-15>.
5. Feidt H., Federspil P. Personal Studies on the Current Spectrum of Pathogenic Bacteria in Otitis Externa and Chronic Otitis Media. *Laryngorhinootologie*. 1989;68(7):401–406. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-2007-998363>.
6. Onal K., Kazikdas K.C., Uğuz M.Z., Gursay S.T., Gokce H. A Multivariate Analysis of otological, Surgical and Patient-Related Factors in Determining Success in Myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115–120. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00947.x>.
7. Amonov Sh.E., Saidov S.H., Amonov A.Sh. Comprehensive Diagnosis of Exudative Otitis Media in Children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(5):14–16. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2012/05/j_rus_LOR_5_2012.pdf.
8. Starokha A.V., Davydov A.V., Kocherov S.N. Myringoplasty without Filling the Tympanic Cavity Absorbable Materials. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(3):115–119. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/j_rus_LOR_3_2012.pdf.
9. Polyakova S.D., Bateneva N.N., Popova E.A. Complex Method for Diagnostics and Treatment of Traumatic Otitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(4):114–118. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2009/04/j_rus_LOR_4_2009.pdf.
10. Pal'chun V.T., Luchihin L.A., Mironov A.A. Preparation of a Patient with Chronic Purulent Mesotympanitis for Ear Surgery. In: *Modern Problems of Upper Respiratory Tract and Ear diseases: Materials of the Russian Scientific and Practical Conference*. Moscow; 2002; pp. 107–108. (In Russ.).
11. Pannu K.K., Chadha S., Kumar D., Preeti. Evaluation of Hearing Loss in Tympanic Membrane Perforation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63(3):208–213. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0129-6>.
12. Svistushkin V.M., Zolotova A.V., Mokoyan Z.T., Artamonova P.S. Chronic Tympanic Membrane Perforation Closure: From Historical Aspects to Modern Methods. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-122-126>.
13. Semenov V.F. Otomicroscopic Examination of Patients with Middle Ear Pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2001;(4):48–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19730876>.
14. Krukoy A.I., Gurov A.V., Elchaninov A.V., Murzhanova Z.V., Muratov D.L. The Use of Blood Plasma Enriched with Platelet Growth Factors during Experimental Perforation of the Tympanic Membrane. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(6):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198406117>.
15. Svistushkin V.M., Timashev P.S., Zolotova A.V., Mokoyan Z.T. Tissue-Engineering Approach to Closure of Persistent Eardrum Perforations. *Meditsinskiy*

- sovet = Medical Council. 2019;(8):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.
16. Polyakova S.D., Bateneva N.N., Popova E.A. Complex Method for Diagnostics and Treatment of Traumatic Otitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(4):114–118. (In Russ.) Available at: http://entr.u.org/files/preview/2009/04/j_rus_LOR_4_2009.pdf.
 17. Garov E.V., Kryukov A.I., Zelenkova V.N., Sidorina N.G., Kaloshina A.S. Atypical Inflammation of the Middle Ear. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(4):9–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20178249-15>.
 18. Anitua E., Aguirre J., Algorta J., Ayerdi E., Cabezas A.I., Orive G., Andia I. Effectiveness of Autologous Preparation Rich in Growth Factors for the Treatment of Chronic Cutaneous Ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84B(2):415–421. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30886>.
 19. Kim D., Je Y., Kim C., Lee Y., Seo Y.J., Lee J.H., Lee Y. Can Platelet-Rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23(4):424–431. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.4.424>.
 20. Zhou S., Estrera A., Miller C., Ignacio C., Panthayi S., Loubser P. et al. Analysis of Autologous Platelet-Rich Plasma during Ascending and Transverse Aortic Arch Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1525–1530. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.09.054>.
 21. Tsepikolenko V.A., Surovyak P. Type I Collagen Synthesis PRP-Stimulation in Human Skin: Placebo-Controlled in vivo Research. *Vestnik estesticheskoy meditsiny = Journal of Aesthetic Medicine*. 2012;11(3):17–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18079350>.
 22. Laver L., Carmont M.R., McConkey M.O., Palmanovich E., Yaacobi E., Mann G. et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) as Atreatment for High Ankle Sprain in Elite Athletes: A Randomized Control Trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(11):3383–3392. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3119-x>.
 23. Khelminskaya N.M., Kravets V.I., Goncharova A.V., Krasnov N.M. On Efficiency and Prospects of Use of Blood Plasma in Complex Substitution and Limitation of Bone Defects of Jaws. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2015;(3):199–202. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24361078>.
 24. Saliba I., Alzahrani M., Zhu T., Chemtob S. Growth Factors Expression in Hyaluronic Acid Fat Graft Myringoplasty. *Laryngoscope*. 2014;124(6):224–230. <https://doi.org/10.1002/lary.24468>.
 25. Gentile P., Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development. *Cells*. 2019;8(5):466. <https://doi.org/10.3390/cells8050466>.
 26. Hajioannou J.K., Bizaki A., Fragiadakis G., Bourolis C., Spanakis I., Chlouverakis G., Bizakis J. Optimal Time for nasal Packing Removal after Septoplasty. A Comparative Study. *Rhinology*. 2007;45(1):68–71. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=609>.
 27. Eppley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147–159. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf>.
 28. Gurov A.V., Elchaninov A.V., Murzakhanova Z.V. Application of Blood Plasma Enriched with Platelet Derived Growth Factors in Experimental Perforation of the Tympanic Membrane. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):108–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-108-114>.
 29. Requel C.A., Requel S., Granja P.L. Fibroblasts as Maestros Orchestrating Tissue Regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(1):240–251. <https://doi.org/10.1002/term.2405>.
 30. Yaşar, M., Kaya A., Karaman H., Kavugudurmaz M., Polat H., Sağıt M., Özcan İ. Potential Curative Role of Hypericum Perforatum in an Experimental Rat Model of Tympanic Membrane Perforation. *J Int Adv Otol*. 2016;12(3):252–256. <https://doi.org/10.5152/iao.2016.1612>.
 31. Mei-Dan O., Carmont M., Laver L., Nyska M., Kammar H., Mann G. et al. Standardization of the Functional Syndesmosis Widening by Dynamic U.S. Examination. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2013;5:9. <https://doi.org/10.1186/2052-1847-5-9>.
 32. Weyrich A.S., Schwartz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein Synthesis by Platelets: Historical and New Perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):241–246. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x>.
 33. Werner S., Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83(3):835–870. <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>.

Информация об авторах:

Крюков Андрей Иванович, 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; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; ORCID: 0000-0001-8483-2530

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; профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9811-8397; alex9999@inbox.ru

Ермолаев Александр Владимирович, врач-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 Ваисовна, врач-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; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-7936-180X

Бахтин Артур Александрович, к.м.н., заведующий отделением патологической анатомии, Научный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ORCID: 0000-0003-0232-0545; otolar@fmbamail.ru

Information about the authors:

Andrey I. Kriukov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; ORCID: 0000-0001-8483-2530

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; ORCID: 0000-0001-9811-8397; alex9999@inbox.ru

Aleksandr G. Ermolaev, Postgraduate Physician, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-2642-5173; ermolaev2009@yandex.ru

Zulfiya V. Murzakhanova, Postgraduate Physician, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7412-6448; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Tatiana K. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7936-180X

Arthyr A. Bakhtin, Cand. Sci. (Med.), Head of Division, Head of Department of Pathological Anatomy, Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0000-0003-0232-0545; otolar@fmbamail.ru

Сравнение эффективности лазерного и радиоволнового методов хирургического лечения пациентов с хроническим ринитом

В.М. Свистушкин, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Е.С. Щенникова✉, ORCID: 0000-0003-4755-0205, katt-she@yandex.ru

Э.В. Синьков, ORCID: 0000-0003-4870-5977, 1178461@mail.ru

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

Резюме

Введение. Во всем мире отмечается рост заболеваемости хроническими ринитами, клинические проявления которых существенно снижают качество жизни пациентов, влияют на сон, дневную активность и работоспособность и служат предрасполагающим фактором развития различных осложнений. Тактика лечения зависит от клинических проявлений. При неэффективности консервативной терапии встает вопрос о проведении хирургического вмешательства, до сих пор нет единого мнения о выборе метода лечения.

Цель. Повысить эффективность хирургического лечения больных с хроническими ринитами на основании сравнения двух высокотехнологичных методов: полупроводникового лазера с длиной волны 1,56 мкм и радиоволны 4 МГц.

Материалы и методы. В данном исследовании использованы результаты обследования 60 пациентов с хроническими ринитами медикаментозной формы в возрасте от 19 до 80 лет. Пациентам проводилась лазерная подслизистая деструкция нижних носовых раковин лазерным аппаратом ЛСП – «ИРЭ-Полус» с длиной волны 1,56 мкм и радиоволновая дезинтеграция нижних носовых раковин выполнялась при помощи аппарата Ellman Surgitron на частоте 4 МГц при мощности 40 Вт. В течение всего периода наблюдения мы изучали динамику следующих показателей: реактивные явления в зоне операции оценивались по данным эндоскопического осмотра, дыхательная функция – при помощи передней активной риноманометрии. Для субъективной оценки пациентами выраженности симптомов мы применяли опросник SNOT-20 (Sino-nasal Outcome Test; Piccirillo, 2002 г.). Для оценки состояния мукоцилиарного транспорта использовали сахаринный тест. Срок наблюдения больных в рамках исследования составил 12 мес. после хирургического лечения.

Выводы. Лазерное и радиоволновое воздействие сопоставимы по эффективности в отдаленном периоде, однако реактивные явления после лазерного воздействия менее выражены и более быстро происходит нормализация работы слизистой оболочки нижних носовых раковин, соответственно, быстрее восстанавливается носовое дыхание, что, в свою очередь, улучшает качество жизни пациента.

Ключевые слова: хронический ринит, медикаментозный ринит, аллергический ринит, лазерная хирургия, радиоволновая хирургия

Для цитирования: Свистушкин В.М., Щенникова Е.С., Синьков Э.В. Сравнение эффективности лазерного и радиоволнового методов хирургического лечения пациентов с хроническим ринитом. *Медицинский совет.* 2021;(12):116–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-116-122>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Comparison of efficacy of laser and radio-wave methods of surgical treatment of patients with chronic rhinitis

Valeriy M. Svistushkin, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Ekaterina S. Shchennikova✉, ORCID: 0000-0003-4755-0205, katt-she@yandex.ru

Eduard V. Sinkov, ORCID: 0000-0003-4870-5977, 1178461@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Chronic rhinitis occurs more often in patients; its symptoms deteriorate their quality of life, affect sleeping, daily activity, and sometimes cause complications. The treatment depends on the clinical symptoms. In case of inefficiency of conservative therapy, surgery is indicated. Choosing an exact surgical instrument is still controversial.

Objective. The aim of our study is to compare using semiconductor laser (wavelength 1.56 mkm) and radiofrequency (4 MHz) in patients with chronic rhinitis.

Materials and methods. 60 patients with chronic drug-induced rhinitis aged 19–80 years were recruited and divided into two equal groups. All patients underwent surgical procedures: semiconductor laser (IRE-Polus) and radiofrequency (Ellman Surgitron) inferior nasal turbinate reduction. To assess and compare the healing process in two groups we used endoscopy and active anterior rhinomanometry. All patients filled out the SNOT-20 questionnaire. For the mucociliary clearance evaluation saccharin test was used. We observed patients during 12 months.

Conclusion. Both, laser and radiofrequency, techniques are effective in patients with chronic rhinitis. In laser group shorter healing period was observed, what leads to rehabilitation shortening and life quality improvement.

Keywords: chronic rhinitis, drug-induced rhinitis, allergic rhinitis, laser surgery, radiofrequency inferior nasal turbinate reduction

For citation: Svistushkin V.M., Shchennikova E.C., Sinkov E.V. Comparison of efficacy of laser and radio-wave methods of surgical treatment of patients with chronic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-116-122>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всем мире отмечается рост заболеваемости хроническими ринитами. Согласно предварительным оценкам, около 500 млн человек страдают аллергическим ринитом и у 200 млн — неаллергический ринит [1, 2]. Клинические проявления хронического ринита существенно снижают качество жизни пациентов, влияют на сон, дневную активность и работоспособность и служат предрасполагающим фактором развития различных осложнений [3, 4].

Хронический ринит подразделяется на неинфекционный аллергический, неинфекционный неаллергический и инфекционный ринит [5, 6]. Лечение аллергического ринита включает комплекс мероприятий, направленных на предотвращение контакта с аллергенами, использование антигистаминных препаратов, топических глюкокортикостероидов, стабилизаторов тучных клеток, деконгестантов, антилейкотриеновых препаратов, антихолинэргических средств и иммунотерапию [7, 8].

Неаллергический ринит характеризуется неIgE-опосредованными симптомами и подразделяется на следующие подтипы: неаллергический ринит с эозинофильным синдромом, гормональный, пищевой, медикаментозный, возрастной, атрофический, профессиональный, идиопатический [9, 10]. В отличие от цианотичной слизистой оболочки при аллергическом рините или гиперемизированной при инфекционном рините слизистая при неинфекционном неаллергическом рините обычного розового цвета, за исключением атрофического. Тактика лечения зависит от клинических проявлений. Пациентам следует по возможности избегать контакта с известными триггерами: табачным дымом, духами, сильными запахами, изменениями температуры или влажности, продуктами питания [11, 12]. Терапией первой линии являются ирригационная терапия и применение интраназальных кортикостероидов [13, 14].

При неэффективности консервативной терапии обычно проводят хирургическое воздействие. В настоящее время существует значительный арсенал хирургических методик, включая современные высокотехнологичные методы, к которым относятся высокотехнологичное лазерное воздействие, радиоволновое, холодноплазменное и т. д. Изучение различных методов операций при хронических ринитах ведется специалистами в нашей стране и за рубе-

жом на протяжении многих лет, однако до сих пор исследователи не пришли к единому мнению об отличительной эффективности, безопасности и функциональности того или иного метода [15]. Существует согласованность относительно того, что хирургия должна быть эффективной, но направленной на максимальное сохранение слизистой оболочки нижних носовых раковин [16, 17]. Таким характеристикам на данный момент отвечают лазерное и радиоволновое воздействие. Однако до настоящего времени не было сравнительных исследований о преимуществах данных методов при лечении больных хроническим ринитом. Это тем более важно, что лазерная и радиоволновая ринохирургия достаточно широко распространены в практике.

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности лазерного (длина волны 1,56 мкм) и радиоволнового (частота тока 4 МГц) хирургического воздействия у больных с хроническим ринитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании использованы результаты обследования 60 пациентов с хроническим ринитом медикаментозной формы в возрасте от 19 до 80 лет, среди них было 24 женщины и 36 мужчин. В зависимости от вида хирургического лечения пациенты были распределены на две группы. Распределение по группам было рандомизированным, исходные показатели достоверно не отличались (табл. 1). Пациентам 1-й группы проводилась лазерная подслизистая деструкция нижних носовых раковин лазерным аппаратом ЛСП – «ИРЭ-Полус» с длиной волны 1,56 мкм (n = 30). Пациентам 2-й группы радиоволновая дезинтеграция нижних носовых раковин выполнялась при помощи аппарата Ellman Surgitron на частоте 4 МГц при мощности 40 Вт (n = 30). Операции проводились под местной аппликационной анестезией 10%-ного лидокаина и дополнительной инфильтрационной анестезией Ультракаина Форте (1:100 000).

Хирургическое лечение проводили в отделении оториноларингологии УКБ №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова». Показанием для хирургического лечения служили клинические проявления медикаментозного ринита при неэффективности консервативного лечения. Критерием исключения в нашей работе было наличие

аллергологически отягощенного анамнеза, сопутствующей патологии полости носа и околоносовых пазух, которое могло бы приводить к затруднению носового дыхания, кроме патологии со стороны нижних носовых раковин. В течение всего периода наблюдения мы изучали динамику следующих показателей: реактивные явления в зоне операции оценивались по данным эндоскопического осмотра, дыхательная функция — при помощи передней активной риноманометрии. Для субъективной оценки пациентами выраженности симптомов мы применяли опросник SNOT-20 (Sino-nasal Outcome Test, Piccirillo, 2002 г.). Для оценки состояния мукоцилиарного транспорта использовали сахаринный тест. Срок наблюдения больных в рамках исследования составил 12 мес. после хирургического лечения.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакетов прикладных программ R. Для описания количественных показателей использовались медиана и квартили (Шапиро – Уилка тест, $p < 0,05$). Статистическая значимость показателей определялась с использованием U-критерия Манна – Уитни для количественных показателей и χ^2 Пирсона для категориальных данных, а также многофакторный анализ для оценки связанных групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп пациентов

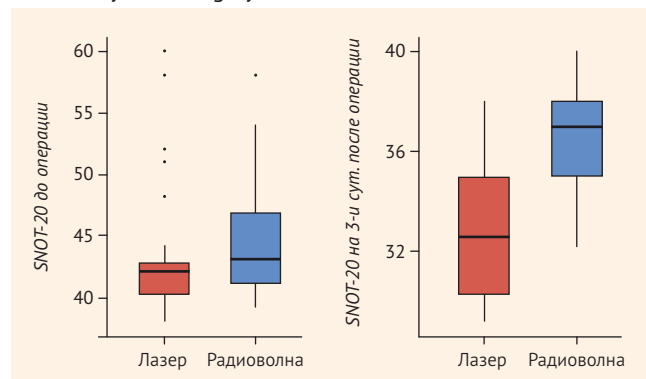
Возраст больных составил от 19 до 80 лет (средний возраст $39 \pm 15,2$ года) (табл. 1).

- **Таблица 1.** Характеристики пациентов по группам
- **Table 1.** Characteristics of patients by group

	1-я группа	2-я группа	p^*
Количество пациентов	30	30	
Пол: муж/жен	20/10	16/14	0,3
Средний возраст (минимальный – максимальный)	40,6 (19–78)	38,2 (21–80)	0,6

* Достоверность различия между группами.

- **Рисунок 1.** Динамика показателей SNOT-20 до операции и на 3-и сут. после операции
- **Figure 1.** SNOT-20 scores dynamics before surgery and on the 3rd day after surgery



Данные субъективной оценки жалоб (SNOT-20)

Сравнительный анализ жалоб пациентов первой и второй групп не выявил достоверных различий в исходных данных ($p = 0,12$). Показатели SNOT-20 на 3-и и 7-е сут. после операции во второй группе были достоверно выше ($p < 0,01$), чем в первой (рис. 1).

На 7-е сут. пациенты 1-й группы оценивали свои проблемы со здоровьем как менее серьезные по сравнению со 2-й группой (рис. 2).

На контрольных визитах через 6 и 12 мес. статистически значимой разницы между показателями первой и второй групп не было (рис. 3, табл. 2).

После хирургического лечения отмечалось улучшение качества жизни и снижение выраженности симптомов ринита у всех пациентов, но пациенты после лазерного воздействия оценивали свои проблемы со здоровьем уже на 3-и сут. как менее серьезные по сравнению с пациентами после радиоволновой дезинтеграции нижних носовых раковин ($p < 0,01$). На заключительном визите у пациентов между двумя группами различий не отмечалось (табл. 2).

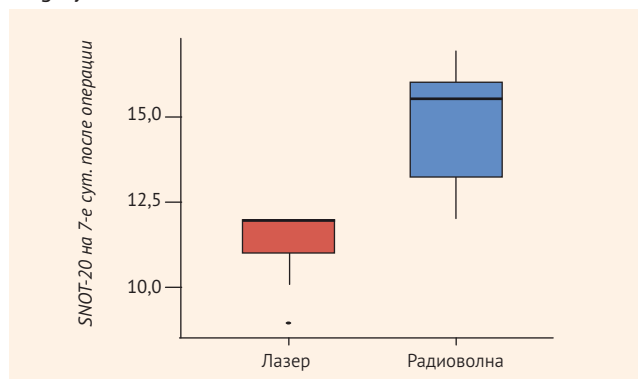
Объективная сравнительная оценка дыхательной функции (передняя активная риноманометрия)

Передняя активная риноманометрия – объективный метод оценки функции носового дыхания, показатели которой свидетельствовали о снижении респираторной функции носа по сравнению со значениями, принятыми за нормы (суммарный объемный поток (СОП) = $662 \pm 153,3$ см³/с, суммарное сопротивление воздушному потоку (СС) = $0,99 \pm 0,22$ Па/см³/с), более чем в два раза. До лазерной деструкции и радиоволновой редукции нижних носовых раковин различий между группами по обоим показателям выявлено не было ($p > 0,05$).

В первой группе улучшение носового дыхания на 7-е сут. было более выражено (СОП = $369,05$ (см³/с), СС = $1,65$, Па/(см³ × с)), чем во второй группе (СОП = $316,64$ (см³/с), СС = $1,71$, Па/(см³ × с)) (рис. 4, 5).

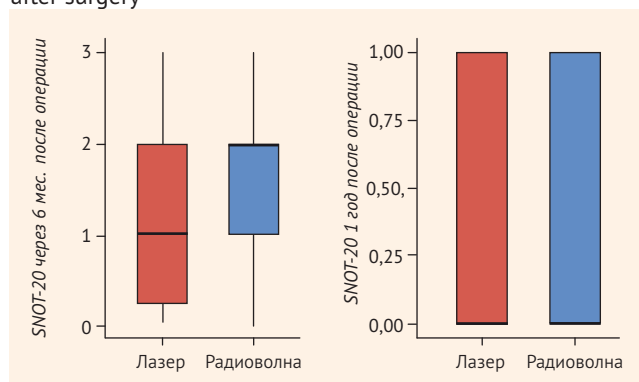
На 30-е сут. в первой группе суммарный объемный поток воздуха значительно увеличился (СОП = $532,01$ (см³/с)) и суммарное сопротивление потоку воздуха уменьшилось (СС = $1,39$, Па/(см³ × с)). Во второй группе также наблюдалась

- **Рисунок 2.** Динамика показателей SNOT-20 на 7-е сут. после операции
- **Figure 2.** SNOT-20 scores dynamics on the 7th day after surgery



● **Рисунок 3.** Динамика показателей SNOT-20 через 6 мес. и 1 год после операции

● **Figure 3.** SNOT-20 scores dynamics 6 months and 1 year after surgery



● **Таблица 2.** Динамика субъективной оценки симптомов по опроснику SNOT-20 после подслизистой лазерной и радиоволновой вазотомии нижних носовых раковин

● **Table 2.** Dynamics of subjective symptom assessment according to the SNOT-20 questionnaire after submucosal laser and radiowave vasotomy of the lower nasal cavities

Время осмотра	1-я группа Me [25%, 75%]	2-я группа Me [25%, 75%]	Значение p
До операции	42 [40,3, 42,8]	43 [41, 46,8]	0,37
3-и сут. после операции	32,5 [30,3, 35,0]	37 [35, 38]	p < 0,01
7-е сут. после операции	12 [11, 12]	15,5 [13,3, 16]	p < 0,01
1 мес. после операции	5 [3,25, 5]	6 [6, 6]	p < 0,01
6 мес. после операции	1 [0,25, 2]	2 [1, 2]	0,1
1 год после операции	0 [0,1]	0 [0,1]	0,4

положительная динамика показателей СОП = 506,10 см³/с, СС снизилась на 1,56 Па/(см³ × с), но она была менее выраженной, чем в первой группе (p = 0,07) (рис. 6).

Но уже через 6 и 12 мес. после операции у пациентов первой и второй групп обследованные показатели СОП и СС приблизились к норме (табл. 3).

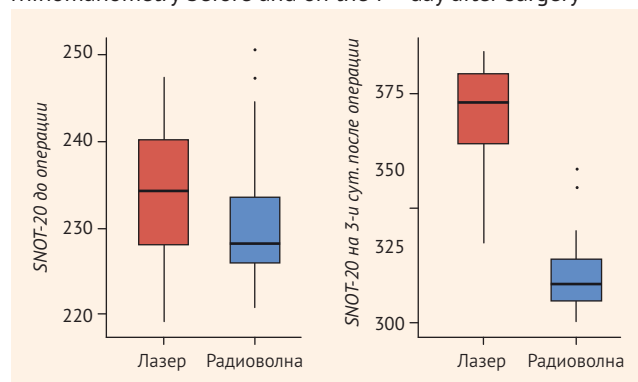
Сравнительная оценка состояния мукоцилиарного транспорта (сахаринный тест)

При определении времени мукоцилиарного транспорта до операции отмечено удлинение времени у всех пациентов. Однако, по данным, полученным в обеих группах, на 7-е сут. отмечалось уменьшение времени: в первой – 19,6 мин, во второй – 20,01 мин (рис. 7).

Через 1 мес. время мукоцилиарного транспорта уменьшилось в двух группах, но не достигло нормальных значений: после воздействия лазером – 16,8 мин, после радиоволны – 18,1 мин (рис. 8), а через 6 мес. в 1-й группе среднее время составило 13,8 мин, а во 2-й – 15,1 мин. Эта тенденция сохранялась до завершения исследования.

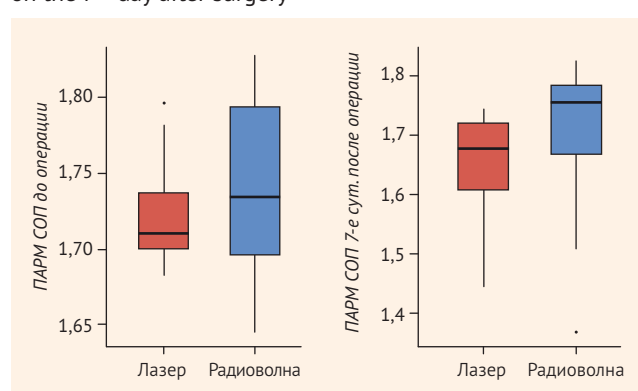
● **Рисунок 4.** Динамика суммарного объемного потока (СОП, см³/с) по данным передней активной риноманометрии до операции и на 7-е сут. после операции

● **Figure 4.** Dynamics of the overall volumetric flow (OVF, cm³/s) according to the data of anterior active rhinomanometry before and on the 7th day after surgery



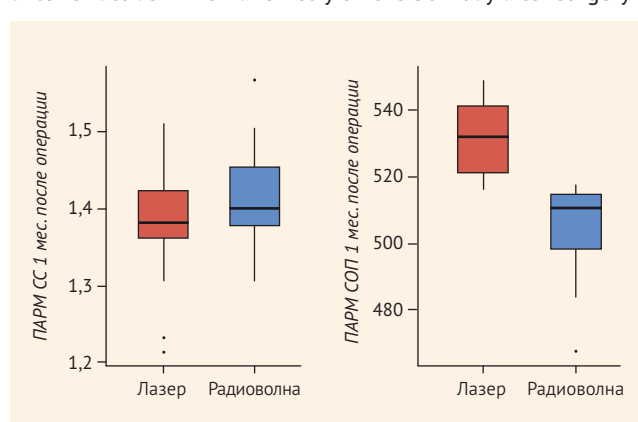
● **Рисунок 5.** Динамика суммарного сопротивления воздушному потоку (СС, Па/(см³ × с)) по данным передней активной риноманометрии до операции и на 7-е сут. после операции

● **Figure 5.** Dynamics of overall airflow resistance (OR, Pa/(cm³ × s) according to anterior active rhinomanometry before and on the 7th day after surgery



● **Рисунок 6.** Динамика суммарного объемного потока (СОП, см³/с) и суммарного сопротивления воздушному потоку (СС, Па/(см³ × с)) по данным передней активной риноманометрии на 30-е сут. после операции

● **Figure 6.** Dynamics of overall volumetric flow (OVF, cm³/s) and overall airflow resistance (OR, Pa/(cm³ × s) according to anterior active rhinomanometry on the 30th day after surgery



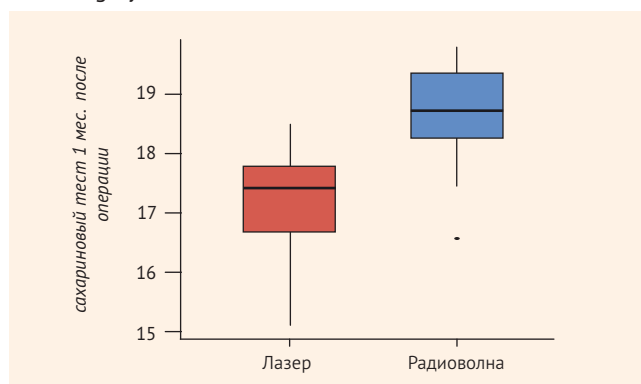
● **Таблица 3.** Динамика дыхательной функции по показателям суммарного объемного потока (СОП, см³/с) и суммарного сопротивления (СС, Па/(см³ × с))

● **Table 3.** Dynamics of respiratory function in terms of overall volumetric flow (OVF, cm³/s) and overall resistance (OR, Pa/(cm³ × s))

Время осмотра	Показатель ПАРМ	1-я группа Ме [25%, 75%]	2-я группа Ме [25%, 75%]	p
До операции	СОП	235 [230, 241]	228 [226, 234]	0,07
	СС	1,71 [1,70, 1,74]	1,74 [1,70, 1,79]	0,112
7-е сут. после операции	СОП	372 [359, 382]	312 [308, 321]	<0,001
	СС	1,69 [1,61, 1,72]	1,75 [1,66, 1,78]	0,007
1 мес. после операции	СОП	532 [521, 542]	511 [498, 515]	<0,001
	СС	1,38 [1,36, 1,42]	1,41 [1,36, 1,45]	0,07
6 мес. после операции	СОП	659 [643, 668]	660 [639, 671]	0,9
	СС	1,07 [1,04, 1,22]	1,10 [1,07, 1,24]	0,025
1 год после операции	СОП	660 [645, 676]	659 [639, 663]	0,088
	СС	1,02 [0,9, 1,08]	1,00 [1,00, 1,10]	0,08

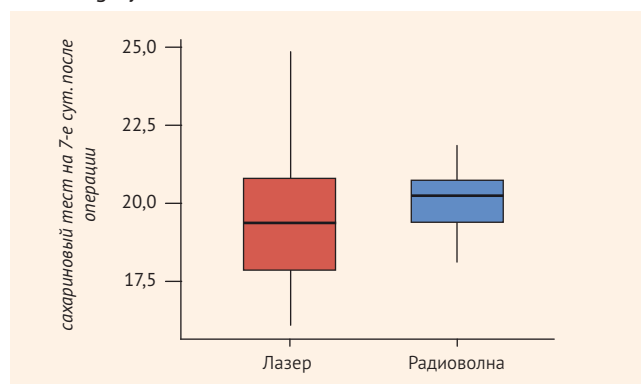
● **Рисунок 7.** Сравнение двигательной функции мерцательного эпителия по данным сахаринного теста на 7-е сут. после операции

● **Figure 7.** Comparison of motor function of the ciliated epithelium according to the saccharine test on the 7th day after surgery



● **Рисунок 8.** Сравнение двигательной функции мерцательного эпителия по данным сахаринного теста на 7-е сут. после операции

● **Figure 8.** Comparison of motor function of the ciliated epithelium according to the saccharine test on the 7th day after surgery



К визиту на 6-й и 12-й мес. статистически значимой разницы между группами не обнаружено ($p = 0,09$) (табл. 4).

Интраоперационных кровотечений, которые потребовали бы проведение тампонады полости носа, не было, в связи с чем пациенты могли быть отпущены на амбулаторный режим. В группе с применением радиоволнового метода кровотечение во время операции возникло у 5 пациентов (16,7%), в результате выполнена передняя тампонада эластичными тампонами на сутки. Осложнений в виде кровотечений в послеоперационном периоде не возникало ни у одного пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов, полученных при оценке качества жизни обследуемых групп с помощью анкеты, было показано, что использование лазерных технологий приводит к более быстрому улучшению качества жизни.

● **Таблица 4.** Динамика двигательной функции мерцательного эпителия

● **Table 4.** Dynamics of motor function of the ciliated epithelium

Сахаринный тест	1-я группа Ме [25%, 75%]	2-я группа Ме [25%, 75%]	p
До операции	27,7 [26,7, 28,4]	26,6 [25,9, 27,6]	0,021
7-е сут. после операции	19,2 [17,8, 20,8]	20,2 [19,3, 20,7]	0,173
1 мес. после операции	17 [16,4, 17,3]	18,1 [17,7, 18,6]	< 0,001
6 мес. после операции	12,1 [13,9, 14,4]	12,4 [15,0, 15,3]	< 0,001
1 год после операции	12,2 [11,4, 12,6]	12,6 [12,1, 12,8]	0,04

Достигнутые в обеих группах изменения показателей ПАРМ свидетельствуют об объективном положительном влиянии обоих подходов в лечении затруднения носового дыхания. А.А. Блоцкий и др. провели сравнительный анализ лазерной (длина волны 0,81 мкм), радиоволновой и подслизистой вазотомии 120 пациентам с хроническим ринитом и отметили значительную положительную динамику к 7–10-му дню у пациентов, которым лечение проводилось лазерным и радиочастотным излучением. В нашей работе также значение показателей ПАРМ улучшилось в течение первой недели, однако норма была достигнута только через месяц после операции [18]. В диссертационной работе И.В. Кошель сравнивались четыре физических метода хирургического лечения хронического ринита, одним из которых была радиочастотная технология. В соответствии с разработанными критериями оценки эффективности лечения в группе пациентов, которым проводилось радиочастотное воздействие на нижние носовые раковины, был достигнут один из лучших клинических результатов. При этом по результатам клинкоморфологического исследования метод радиочастотной хирургии показал себя наиболее органосохраняющим.

Еще в 1999 г. S. Elwany et al. при электронной микроскопии слизистой оболочки нижних носовых раковин через 1 год после радиочастотного воздействия выявили стойкий фиброз стромы и отсутствие изменений эпителия, т.е. отмечался стойкий эффект сокращения объема носовых раковин у пациентов и улучшение носового дыхания [19]. E. Jaatun et al., проведя радиочастотную вазотомию у 151 пациента, отметили ее простоту и малую стоимость наравне с длительным положительным эффектом [20]. П.Д. Пряников и др. также отметили высокую эффективность и безопасность данного метода [21]. D.S. Deenadayal et al. заметили, что радиочастотное воздействие на нижние носовые раковины не приводит к изменению мукоцилиарного транспорта и не вызывает атрофии слизистой оболочки [22]. В нашем исследовании также через 6 мес. мукоцилиарный транспорт полностью восстановился.

В работе З.Б. Банхасовой хирургическое лечение по поводу хронического ринита проводилось 243 пациентам. Из них 110 была выполнена лазерная коагуляция, 47 – ультразвуковая дезинтеграция, 86 – подслизистая вазотомия. Авторы отметили, что после воздействия лазер-

ного излучения не было необходимости проводить тампонаду полости носа, реактивные явления были минимальными и сохранялись в течение 3–10 дней, при том что ежедневный туалет полости носа не проводился. Таким образом, по результатам данного исследования лазерное излучение рекомендуется как наиболее оптимальный способ лечения [23]. В нашем исследовании тампонада полости носа выполнена 5 пациентам из группы радиоволнового воздействия и ни одному пациенту из группы лазерной деструкции нижних носовых раковин.

М.А. Рябова и др. описали положительный терапевтический эффект высокоэнергетического лазера с длиной волны 0,81 в лечении вазомоторного и аллергического ринитов у 157 человек. Достигнутый в раннем послеоперационном периоде клинический эффект сохранился и через 6 мес. после лазерной коагуляции нижних носовых раковин. Через 6 мес. после лечения затруднения носового дыхания не было в 70,4% случаев у больных аллергическим ринитом и в 92,5% – у больных вазомоторным ринитом [24]. В нашем исследовании наблюдение длилось в течение 12 мес. и также не было отмечено ухудшения дыхания.

Согласно полученным данным сахаринового теста, можно сделать вывод, что лазерное и радиоволновое воздействие безопасно для реснитчатого эпителия слизистой оболочки нижних носовых раковин и положительно влияет на транспортную функцию мерцательного эпителия.

Полученные результаты демонстрируют более быстрое улучшение носового дыхания у пациентов после лазерного воздействия по сравнению с радиоволновым методом.

ВЫВОДЫ

Лазерное и радиоволновое воздействие сопоставимы по эффективности в отдаленном периоде, однако реактивные явления после лазерного воздействия менее выражены и более быстро происходит нормализация работы слизистой оболочки нижних носовых раковин, следовательно, быстрее восстанавливается носовое дыхание, что, в свою очередь, улучшает качество жизни пациента. 

Поступила / Received 05.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2021

Принята в печать / Accepted 10.06.2021

Список литературы

- Ha J., Lee S.W., Yon D.K. Ten-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008–2017. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(7):278–283. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.01291>.
- Yoo B., Park Y., Park K., Kim H. A 9-year Trend in the prevalence of allergic disease based on National Health Insurance Data. *J Prev Med Public Health*. 2015;48(6):301–309. <https://doi.org/10.3961/jpmph.15.011>.
- Bernstein J.A. Nonallergic rhinitis: therapeutic options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(4):410–416. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283630cd8>.
- Rhee C.S. et al. Changes of nasal function after temperature-controlled radiofrequency tissue volume reduction for the turbinate. *Laryngoscope*. 2001;111(1):153–158. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00026>.
- Hellings P.W. Implementing precision medicine in best practices of chronic airway diseases. *Indian J Med Res*. 2019;149(6):802–803. <https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr.608.19>.
- Creticos P.S., Maloney J., Bernstein D.I. et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1342–1349. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.019>.
- Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):261–278. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.004>.
- Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroli G., Scadding G.K. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112–2122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60130-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60130-X).
- Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>.
- Kaliner M.A. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):441–455. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.05.007>.
- Segboer C.L., Holland C.T., Reinartz S.M., Terreehorst I., Gevorgyan A., Hellings P.W. et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013; 68(11):1427–1434. <https://doi.org/10.1111/all.12255>.
- Hur K., Liang J., Lin S.Y. The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(1):22–28. <https://doi.org/10.1002/alr.21232>.

13. Sur D.K.C., Plesa M.L. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician*. 2018;98(3):171–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215894>.
14. Wheatley L.M., Togias A. Allergic rhinitis. *NEJM*. 2015;372(5):456–463. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1412282>.
15. Halderman A., Sindwani R. Surgical management of vasomotor rhinitis: a systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(2):128–134. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4141>.
16. Bhandarkar N.D., Smith T.L. Outcomes of surgery for inferior turbinate hypertrophy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(1):49–53. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e328334d974>.
17. Puterman M.M., Segal N., Joshua B.Z. Endoscopic, assisted, modified turbinoplasty with mucosal flap. *J Laryngol Otol*. 2012;126(5):525–528. <https://doi.org/10.1017/S00022215112000163>.
18. Блоцкий А.А., Карпищенко С.А., Блоцкий Р.А. Сравнительный анализ эффективности хирургического лечения хронического ринита в амбулаторных условиях. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012(4):82–85. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18419908>.
19. Elwany S., Gaimae R., Fattah H. A. Radiofrequency bipolar submucosal diathermy of the inferior turbinates. *Am J Rhinol*. 1999;13(2):145–150. <https://doi.org/10.2500/105065899782106715>.
20. Jaatun E.A.A., Laurent C. Radio-wave Therapy of Inferior Turbinates for Treatment of Intractable Vasomotor Rhinitis – a Clinical Study of the Subjective Long-term Outcome. *Clinical Medicine and Diagnostics*. 2012;2(1):1–5. <https://doi.org/10.5923/j.cmd.20120201.01>.
21. Прыников П.Д., Свистушкин В.М., Егоров В.И., Мустафаев Д.М., Исаев Э.В. Современный подход к лечению больных вазомоторным ринитом методом электрохирургии. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(2):63–66. <https://doi.org/10.17116/otorino201580263-66>.
22. Deenadayal D.S. Naveen kumar M., Sudhakshin P., Hameed S. Radiofrequency reduction of inferior turbinates in allergic and non allergic rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(1):231–236. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0445-x>.
23. Банхаева З.Б., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Анализ результатов хирургического лечения больных различными формами хронических ринитов. *Российская оториноларингология*. 2009;39(2):39–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565151>.
24. Рябова М.А., Колесникова О.М. Патогенетическое обоснование применения лазерной коагуляции при аллергическом и вазомоторном рините. *Российская ринология*. 2014;22(4):3–6. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/4/030869-5474201441>.

References

1. Ha J., Lee S.W., Yon D.K. Ten-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008–2017. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(7):278–283. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.01291>.
2. Yoo B., Park Y., Park K., Kim H. A 9-year Trend in the prevalence of allergic disease based on National Health Insurance Data. *J Prev Med Public Health*. 2015;48(6):301–309. <https://doi.org/10.3961/jpmph.15.011>.
3. Bernstein J.A. Nonallergic rhinitis: therapeutic options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(4):410–416. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328334d974>.
4. Rhee C.S. et al. Changes of nasal function after temperature-controlled radiofrequency tissue volume reduction for the turbinate. *Laryngoscope*. 2001;111(1):153–158. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00026>.
5. Hellings P.W. Implementing precision medicine in best practices of chronic airway diseases. *Indian J Med Res*. 2019;149(6):802–803. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_608_19.
6. Creticos P.S., Maloney J., Bernstein D.I. et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1342–1349. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.019>.
7. Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):261–278. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.004>.
8. Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G., Scadding G.K. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112–2122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60130-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60130-X).
9. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>.
10. Kaliner M.A. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):441–455. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.05.007>.
11. Segboer C.L., Holland C.T., Reinartz S.M., Terreehorst I., Gevorgyan A., Hellings P.W. et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013; 68(11):1427–1434. <https://doi.org/10.1111/all.12255>.
12. Hur K., Liang J., Lin S.Y. The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(1):22–28. <https://doi.org/10.1002/alr.21232>.
13. Sur D.K.C., Plesa M.L. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician*. 2018;98(3):171–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215894>.
14. Wheatley L.M., Togias A. Allergic rhinitis. *NEJM*. 2015;372(5):456–463. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1412282>.
15. Halderman A., Sindwani R. Surgical management of vasomotor rhinitis: a systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(2):128–134. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4141>.
16. Bhandarkar N.D., Smith T.L. Outcomes of surgery for inferior turbinate hypertrophy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(1):49–53. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e328334d974>.
17. Puterman M.M., Segal N., Joshua B.Z. Endoscopic, assisted, modified turbinoplasty with mucosal flap. *J Laryngol Otol*. 2012;126(5):525–528. <https://doi.org/10.1017/S00022215112000163>.
18. Blotskiy A.A., Karpishchenko S.A., Blotskiy R.A. The comparative analysis of efficiency of surgical treatment of chronic rhinitis in out-patient basis. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2012(4):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18419908>.
19. Elwany S., Gaimae R., Fattah H. A. Radiofrequency bipolar submucosal diathermy of the inferior turbinates. *Am J Rhinol*. 1999;13(2):145–150. <https://doi.org/10.2500/105065899782106715>.
20. Jaatun E.A.A., Laurent C. Radio-wave Therapy of Inferior Turbinates for Treatment of Intractable Vasomotor Rhinitis – a Clinical Study of the Subjective Long-term Outcome. *Clinical Medicine and Diagnostics*. 2012;2(1):1–5. <https://doi.org/10.5923/j.cmd.20120201.01>.
21. Pryanikov P.D., Svistushkin V.M., Egorov V.I., Mustafayev D.M., Isaev E.V. The modern approach to the treatment of the patients presenting with vasomotor rhinitis with the use of the electrosurgical technique. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(2):63–66. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/otorino201580263-66>.
22. Deenadayal D.S. Naveen kumar M., Sudhakshin P., Hameed S. Radiofrequency reduction of inferior turbinates in allergic and non allergic rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(1):231–236. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0445-x>.
23. Banhaeva Z.B., Svistushkin V.M., Nikiforova G.N. Analysis of the results of surgical treatment of patients with various forms of chronic rhinitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;39(2):39–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565151>.
24. Riabova M.A., Kolesnikova O.M. Pathogenetic rationale for the use of laser coagulation in allergic and vasomotor rhinitis. *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2014;22(4):3–6. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/4/030869-5474201441>.

Информация об авторах:

Свистушкин 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. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; svvm3@yandex.ru
Щенникова Екатерина Сергеевна, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; katt-she@yandex.ru

Синьков Эдуард Викторович, к.м.н., доцент, кафедра 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; 1178461@mail.ru

Information about the authors:

Valeriy M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of ENT Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

Ekaterina S. Shchennikova, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; katt-she@yandex.ru

Eduard V. Sinkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of ENT Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; 1178461@mail.ru

Альтернативные методы борьбы с назальной обструкцией у детей

В.В. Дворянчиков, ORCID: 0000-0002-0925-7596, 3162256@mail.ru

М.В. Дроздова, ORCID: 0000-0001-8883-498X, drozdova1504@yandex.ru

С.В. Рязанцев, ORCID: 0000-0003-1710-3092, professor.ryazantsev@mail.ru

Ю.С. Преображенская, ORCID: 0000-0001-8136-4057, PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

С.С. Павлова✉, ORCID: 0000-0001-9976-3830, s-ultraviolet@mail.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. В настоящее время ринит, сопровождающийся носовой обструкцией, является одним из самых распространенных заболеваний у детей и подростков. Вне зависимости от причины его возникновения – инфекционного или неинфекционного (аллергического) процесса – каждый раз имеет место сосудистая (вазомоторная) реакция. У детей дошкольного и младшего школьного возрастов самым распространенным является инфекционный ринит, который развивается при вирусной и бактериальной инфекциях. Группа неаллергических ринитов, развивающаяся чаще у подростков, объединяется термином «идиопатический (вазомоторный) ринит».

Цель исследования. Оценить эффективность применения комплексного препарата, содержащего календулу, гаммелис, эскулюс, ментол и оксид цинка в лечении вазомоторного ринита у детей.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов детского и подросткового возрастов обоего пола (23 девочки и 17 мальчиков) в возрасте от 6 до 14 лет с установленным диагнозом «вазомоторный (идиопатический) ринит» без сопутствующей патологии, не состоящих на учете у специалистов, без постоянного приема лекарственных препаратов. Исследуемым препаратом смазывали слизистую оболочку полости носа или закладывали турунды с мазью на 3–5 мин 2–3 р/день. Курс лечения составлял 7–10 дней. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических данных и степени выраженности субъективных симптомов заболевания.

Результаты. Сравнения данных балльных показателей повторной оценки статуса пациентов относительно сроков применения исследуемого препарата показали равномерную положительную динамику со стороны клинической картины и субъективных жалоб пациентов.

Выводы. Включение в комплексную терапию пациентов детского возраста с идиопатическим (вазомоторным) ринитом препарата мазь Флеминга или же монотерапия данным средством способствуют быстрому и выраженному ослаблению клинических проявлений заболевания, позволяя быстро достигнуть положительных результатов лечения в виде купирования носовой обструкции, ринореи, отека слизистой оболочки полости носа, чихания. Наблюдается положительная тенденция состояния непосредственно слизистой оболочки.

Ключевые слова: носовая обструкция, идиопатический ринит, календула, гаммелис, эскулюс, ментол, оксид цинка, мазь Флеминга, лечение

Для цитирования: Дворянчиков В.В., Дроздова М.В., Рязанцев С.В., Преображенская Ю.С., Павлова С.С. Альтернативные методы борьбы с назальной обструкцией у детей. *Медицинский совет*. 2021;(12):124–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-124-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alternative methods for controlling nasal obstruction in children

Vladimir V. Dvorianchikov, ORCID: 0000-0002-0925-7596, 3162256@mail.ru

Marina V. Drozdova, ORCID: 0000-0001-8883-498X, drozdova1504@yandex.ru

Sergei V. Ryazantsev, ORCID: 0000-0003-1710-3092, professor.ryazantsev@mail.ru

Yuliya S. Preobrazhenskaya, ORCID: 0000-0001-8136-4057, PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Svetlana S. Pavlova✉, ORCID: 0000-0001-9976-3830, s-ultraviolet@mail.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Currently, rhinitis accompanied by nasal obstruction is one of the most common diseases in children and adolescents. Regardless of the cause of its occurrence - an infectious or non-infectious (allergic) process, each time there is a vascular (vasomotor) reaction. In children of preschool and primary school age, the most common is infectious rhinitis, which develops with viral and bacterial infections. The group of non-allergic rhinitis, which develops more often in adolescents, is united by the term idiopathic (vasomotor) rhinitis.

Purpose of the study. Evaluation of the effectiveness of the use of a complex preparation containing calendula, witch hazel, esculus, menthol and zinc oxide in the treatment of vasomotor rhinitis in children.

Materials and methods. The study included 40 patients of childhood and adolescence, of both sexes (23 girls and 17 boys) aged 6 to 14 years with an established diagnosis of vasomotor (idiopathic) rhinitis, without concomitant pathology, not registered with specialists, without constant admission. The study drug was used to lubricate the mucous membrane of the nasal cavity or put turundas with ointment for 3-5 minutes 2-3 times a day. The course of treatment was 7-10 days. The effectiveness of treatment was assessed by the dynamics of clinical data and the severity of the subjective symptoms of the disease.

Results. A comparison of these scores for re-assessing the status of patients relative to the timing of the study drug use showed a uniform positive trend in terms of the clinical picture and subjective complaints of patients.

Conclusions. The inclusion in the complex therapy of pediatric patients with idiopathic (vasomotor) rhinitis of the drug Fleming's Ointment, or monotherapy with this agent, contributes to a rapid and pronounced weakening of the clinical manifestations of the disease, allowing you to quickly achieve positive treatment results in the form of relief of nasal obstruction, rhinorrhea, edema of the mucous membrane of the cavity nose, sneezing. There is a positive trend in the state of the mucous membrane itself.

Keywords: nasal obstruction, idiopathic rhinitis, calendula officinalis, hamamelis virginiana, aesculus hippocastanum, mentholum, zinci oxydum, Fleming's ointment, treatment

For citation: Dvorianchikov V.V., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V., Preobrazhenskaya Yu.S., Pavlova S.S. Alternative methods for controlling nasal obstruction in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-124-129>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ринит является одним из самых распространенных заболеваний в детской практике. Согласно современным представлениям, причинами могут служить рефлекторный механизм при переохлаждении детского организма и (или) респираторные вирусы при острых респираторных заболеваниях [1, 2]. Ринит, как известно, представляет собой воспаление слизистой оболочки носа, которое сопровождается следующими признаками:

- носовой обструкцией (заложенностью носа),
- ринореей,
- чиханием,
- зудом [3, 4].

Доказано, что вазомоторная реакция имеет место при каждой форме ринита [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ ФОРМ РИНИТА

В настоящее время выделяют различные типы ринитов [6–8]. Основные группы представлены в табл. 1.

У детей дошкольного и младшего школьного возрастов самым распространенным является инфекционный ринит, который развивается при вирусной и бактериальной инфекциях. Факторами, способствующими развитию инфекционного ринита, считают иммунодефицитные состояния, дискинезию ресничек и аллергию. К неаллергическому риниту относят разнородную группу заболеваний, которая диагностируется методом исключения и встречается чаще всего у подростков. Симптомы ринита появляются при изменении температуры воздуха, приеме острой пищи, повышенной чувствительности к аспирину, резких запахах. При этом термин «вазомоторный» в настоящее время заменен на «идиопатический».

В педиатрической практике большую роль играют интермиттирующий и персистирующий аллергические риниты. Важное значение при интермиттирующем типе ринита имеют тип аллергена, время цветения, число пылевых частиц в воздухе [9]. У некоторых детей аллергический ринит может протекать с зудом и даже с отеком Квинке. Возможна

перекрестная реакция на разные растения и пищу. При лечении детей с интермиттирующим аллергическим ринитом необходимо совместное ведение с аллергологами, так как у 10–40% пациентов с ринитом может развиваться бронхиальная астма [10, 11]. Персистирующий аллергический ринит у детей развивается в результате непрерывного воздействия аллергенов: клещей домашней пыли, перхоти домашних

● **Таблица 1.** Классификация основных форм ринита

● **Table 1.** Classification of the main forms of rhinitis

Тип ринита	Форма или причина ринита
Аллергический	Интермиттирующая форма
	Персистирующая форма
Инфекционный	Острый риносинусит (вирусный и бактериальный)
	Хронический риносинусит
Неаллергический	Вазомоторный ринит
	Ринит, связанный с приемом пищи
	Неаллергический ринит с синдромом эозинофилии
Смешанный	
СИПАП-ринит*	
Профессиональный	
Медикаментозный	
При системном назначении лекарственных препаратов	Антигипертензивные препараты
	Оральные контрацептивы
	Препараты для лечения эректильной дисфункции
	Некоторые антидепрессанты, бензодиазепины
Ринит беременных	
Атрофический	
При системных заболеваниях	Гранулематозные болезни
	Муковисцидоз
	Гипотиреоз
	Синдром цилиарной дискинезии

Примечание. * – СИПАП (CPAP – Constant Positive Airway Pressure) – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением.

животных. Частыми симптомами у детей при этой форме является состояние постоянной простуды».

Острый ринит у детей – наиболее частый симптом ОРВИ, отражающий воспаление слизистой оболочки полости носа [12]. Характеризуется отеком слизистой оболочки, который вызывает затруднение носового дыхания, и патологической секрецией. Основные симптомы при остром рините – расстройство общего состояния, выделения из носа и затруднение носового дыхания. Эти симптомы могут быть выражены в различной степени в зависимости от стадии заболевания: сухая стадия раздражения, стадия серозных выделений, стадия слизисто-гнойных выделений [1, 13]. У детей грудного возраста возникают проблемы с глотанием, нарушается сон, может развиваться дыхательная недостаточность, возможен отказ от грудного вскармливания [14].

Многочисленные источники рассматривают патогенетическую взаимосвязь вазомоторной реакции, которая имеет место при каждой форме ринита у детей, с риносинуситом и средним отитом. Известно, что при данном процессе снижается функция реснитчатого эпителия и увеличивается вязкость секрета, что способствует возникновению риносинусита. Нарушение дренажной и вентиляционной функций слуховой трубы у детей при остром процессе способствует активации бактериальной флоры, возникновению гнойно-воспалительного процесса в среднем ухе [15–17].

Основной целью терапии любой формы ринита в детской практике являются эффективное устранение отека слизистой оболочки носа и предотвращение развития осложнений [18, 19]. Консервативное лечение, как правило, включает ирригационную терапию, использование местных антисептических и антибактериальных препаратов, топических кортикостероидов, применение растительных гомеопатических препаратов, иммунотерапию, системную антибактериальную терапию.

Деконгестанты – группа лекарственных средств, способная быстро и эффективно снять заложенность носа и наиболее часто назначаемая педиатрами. Однако данная группа лекарственных средств может вызывать реакции со стороны других адренорецепторов. Кроме того, к побочным эффектам относятся бессонница, беспокойство, головокружение, возбудимость и нервозность. Для уменьшения этих эффектов деконгестанты могут назначаться вместе с антигистаминными препаратами. Следует отметить, что при их применении возможно возникновение следующих рисков:

- преходящее ощущение жжения, сухости в полости носа и носоглотки [20–22];
- угнетение секреторной функции и микроциркуляции, развитие атрофического ринита;
- угнетение микроцилиарного транспорта;
- синдром рикошета (Rebound Effect) [23];
- нарушение вегетативной регуляции сосудов с развитием медикаментозного ринита;
- FDA (Food and Drug Administration – администрация США по продуктам питания и лекарственным средствам) ограничивает использование деконгестантов и других противопростудных средств в детском возрасте.

У детей подросткового возраста (1% от всех лор-заболеваний) возможно развитие медикаментозного

ринита. Этому способствуют: доступность деконгестантов в аптечной сети, их безрецептурная продажа, применение этих препаратов зачастую без консультации врача.

Наличие нежелательных эффектов у деконгестантов привело к поиску альтернативных средств для устранения назальной обструкции у детей.

При анализе спектра доступных препаратов в педиатрии при лечении ринита по критериям безопасности и оптимальному комплексу эффектов обращает на себя внимание комплексный комбинированный препарат мазь Флеминга. Данный препарат не вызывает привыкания, имеет минимальные противопоказания, у него отсутствует риск передозировки. Основными противовоспалительными и антисептическими эффектами обеспечивают календула (*Calendula officinalis*) и оксид цинка (*Zinci oxydum*). Последний, в свою очередь, обладает также вяжущим, подсушивающим действием. Антиэкссудативный эффект достигается снижением секретолитической активности за счет компонента эскулюса (*Aesculus hippocastanum*). Гаммелис (*Hamamelis virginiana*) регулирует сосудистый тонус, оказывает гемостатическое и сосудосуживающее действие. Влияя на слизистую оболочку, ментол (*Mentholum*) обеспечивает облегчение заложенности носа, воздействует на гипоталамические центры головного мозга и создает ощущение свежего дыхания¹.

Цель исследования – оценка эффективности применения комплексного препарата, содержащего календулу, гаммелис, эскулюс, ментол и оксид цинка в лечении вазомоторного ринита у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 40 пациентов (23 девочки (57,5%) и 17 мальчиков (42,5%)) в возрасте от 6 до 14 лет. Медианный показатель среднего возраста исследуемых составил 11 полных лет, половина исследуемых укладывалась в возрастной период от 8 до 13 лет. Статистически значимых различий исследуемых значений при разделении по полу и возрасту не было выявлено. Каждому из включенных в исследование пациентов, не состоящих на учете у специалистов, был установлен диагноз «идиопатический (вазомоторный) ринит» без сопутствующей патологии, без постоянного приема лекарственных препаратов (табл. 2). По данным анамне-

● Таблица 2. Гендерная и возрастная характеристика пациентов
● Table 2. Gender and age characteristics of patients

Характеристика	Мальчики	Девочки	Значение
Количество	17	23	40
Возраст, min – max	6–14	6–14	6–14
Возраст, Me	11	10	10,5
Возраст, [Q25; Q75]	[8; 13]	[8; 12]	[8; 12,5]

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Мазь Флеминга®. Регистрационный номер P N000727/01 от 30.07.2007. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=509375f4-a533-4aba-95e1-ec6a37756f75&t=.

за, длительность заболевания составляла от 6 мес. до 5 лет. Каждому пациенту назначалось дополнительное обследование для исключения патологического процесса в носоглотке и околоносовых пазухах (эндоскопическое обследование полости носа и носоглотки, компьютерная томография околоносовых пазух). Согласие их родителей или законных представителей было получено для каждого ребенка, включенного в исследование.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. При проверке по критерию Шапиро – Уилка количественных данных их распределение не соответствовало нормальному, поэтому для описательной статистики использовались показатели медианы Ме и квартилей [Q25; Q75]. Для описания аналитической статистики применялись методы непараметрической статистики с использованием критериев Фридмана и Вилкоксона.

Каждому пациенту была назначена соответствующая схема лечения, включавшая:

- ирригационную терапию с помощью солевых растворов для ежедневного применения;
- мазь Флеминга курсом лечения до 10 дней. Ежедневно турунды, пропитанные препаратом, вводились в полость носа на 3–5 мин 2–3 р/день.

В течение периода клинического наблюдения 3 пациента периодически прибегали к применению интраназальных сосудосуживающих препаратов.

Основные критерии эффективности терапии

Оценка выраженности и длительности основных регистрируемых клинических симптомов ринита проводилась во время контрольного визита к оториноларингологу. В течение трех визитов к врачу регистрировалась интенсивность следующих субъективных проявлений ринита:

- степень заложенности носа,
- количество отделяемого из носа и его характер,
- чиханье и зуд в полости носа,
- интенсивность головных болей,
- нарушение обоняния,
- степень нарушения качества жизни,
- выраженность першения и сухости в горле,
- выраженность кашля.

Степень выраженности данных симптомов оценивалась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценку жалоб дополняла характеристика степени нарушений ночного сна пациента в баллах (рис. 1).

Объективная оценка состояния слизистой оболочки полости носа производилась по результатам риноскопии в течение периода клинического наблюдения.

На первичном визите к оториноларингологу осуществлялись оценка жалоб с использованием ВАШ, сбор анамнеза: аллергические реакции, перенесенные заболевания и пр. Далее проводились клиническая оценка состояния пациента, оториноларингологический осмотр, оценка результатов дополнительных методов обследования, постановка диагноза и назначение терапии.

На втором визите, который назначался на 5–7-й день от начала терапии, проводились оценка жалоб с использованием ВАШ, клиническая оценка состояния больного, ото-

риноларингологический осмотр и оценка терапевтической эффективности и переносимости исследуемого препарата.

На 14–20-й день от начала наблюдения назначался заключительный визит, который включал в себя оценку жалоб пациента с использованием ВАШ, оториноларингологический осмотр, клиническую оценку состояния, оценку переносимости и терапевтической эффективности и безопасности исследуемого препарата.

После каждого визита исследователем фиксировались результаты клинической динамики в дневнике клинического наблюдения.

Оценка эффекта лечения при повторных измерениях проводилась за счет сравнительной статистической оценки суммы клинического наблюдения и баллов дневников пациентов. Выявление различий в субъективном и объективном статусах пациентов на фоне исследуемой терапии проводилось с использованием непараметрического критерия χ^2 Фридмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследуемые полностью завершили курс назначенной терапии и наблюдение в соответствии с установленным исследованием протоколом. При этом был достигнут удовлетворительный комплаенс. Каждый пациент отметил удовлетворительную переносимость препарата. Нежелательных явлений в процессе наблюдения при терапии мазью Флеминга не зафиксировано. Нежелательных явлений взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами сопутствующей терапии не зарегистрировано.

Использование в лечении пациентов детского возраста с диагнозом «идиопатический (вазомоторный) ринит» препарата мазь Флеминга продемонстрировало достижение статистически значимой положительной динамики, а также клинической картины заболевания при повторных осмотрах пациентов (табл. 3).

● **Таблица 3.** Результаты сравнительного анализа клинического статуса пациентов при повторных осмотрах

● **Table 3.** Results of a comparative analysis of the clinical status of patients during repeated examinations

№ визита	Баллы дневников, Ме [Q25; Q75]	χ^2 *	p**
1	12 [11; 13]	56,314	< 0,001
2	8 [5; 11]		
3	4 [3; 5]		

Примечание. * – значение критерия Фридмана для повторных наблюдений, ** – значение достигнутого уровня значимости для критерия Фридмана.

На фоне терапии идиопатического (вазомоторного) ринита комплексным препаратом мазь Флеминга была зарегистрирована статистически значимая выраженная положительная динамика объективного состояния слизистой оболочки полости носа. Апостериорные попарные сравнения данных балльных показателей повторной оценки клинического статуса пациентов относительно номера визита к оториноларингологу выявили его отчетливую равномерную положительную динамику начиная со второго визита.

При использовании терапии эти показатели улучшались (уменьшались). Так, отек слизистой уменьшался с 3,15 до 2,47 баллов ко второму визиту и до 1,24 балла – к третьему, а комплексное состояние слизистых в среднем по баллам улучшалось и составляло 2,27 балла к первому, 1,57 – ко второму и 0,81 – к третьему визиту. Изменения были статистически значимы ($p < 0,001$).

Объективные показатели коррелировали и с уменьшением субъективных жалоб. По данным опроса, уже ко второму визиту у пациентов статистически значимо улучшалось носовое дыхание и снижались интенсивность ринореи, чиханье, выраженность зуда в носу.

При динамической оценке субъективных жалоб пациентов по 10-балльной ВАШ была отмечена статистически значимая положительная динамика со стороны выраженности ринологических симптомов.

На фоне снижения интенсивности жалоб все пациенты с идиопатическим (вазомоторным) ринитом, пролеченные с использованием препарата мазь Флеминга, отметили общую положительную динамику качества жизни.

При терапии комплексным препаратом мазь Флеминга пациентов с вазомоторным ринитом была зарегистрирована равномерная стойкая статистически значимая положительная динамика клинической картины заболевания (по данным оценки объективного статуса лор-специалистом) начиная со второго визита (5–7-й день от начала терапии).

Достигнуты хорошая клиническая эффективность и профиль безопасности при терапии пациентов с вазомоторным ринитом комплексным препаратом мазь Флеминга, отмечена хорошая переносимость препарата, нежелательных явлений не выявлено.

ВЫВОДЫ

Включение в комплексную терапию пациентов детского возраста с идиопатическим (вазомоторным) ринитом препарата мазь Флеминга или же монотерапия данным средством способствуют скорому и выраженному ослаблению клинических проявлений заболевания, позволяя быстро достигнуть положительных результатов лечения в виде купирования носовой обструкции, ринореи, отека слизистой оболочки полости носа, чиханья. Наблюдается положительная тенденция состояния непосредственно слизистой оболочки.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о позитивном влиянии исследуемого препарата на симптомокомплекс вазомоторного ринита, связанного с противовоспалительным, антисекреторным и сосудосуживающим эффектами. Комплексный препарат для местного применения мазь Флеминга в терапии показал достаточную клиническую эффективность, которая сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Сравнительные показатели относительно визитов к оториноларингологу и дней наблюдения статистически достоверны.

На основании проведенных исследований и благодаря высокому профилю эффективности и безопасности комплексный гомеопатический препарат для местного применения мазь Флеминга можно рекомендовать к широкому применению в лечении идиопатического (вазомоторного) ринита в детской практике.



Поступила / Received 06.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2021
Принята в печать / Accepted 22.06.2021

Список литературы

- Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Острый ринит: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2017;(8):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>.
- Kardos P., Malek F. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2016;71(4):221–226. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116112>.
- Beard S. Rhinitis. *Prim Care*. 2014;41(1):33–46. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2013.10.005>.
- Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R. Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2000;55(2):116–134. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x>.
- Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Роль деконгестантов в комплексной терапии острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2020;(16):80–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-80-85>.
- Терехова Е.П., Себекина О.В., Ненашева Н.М., Бодня О.С. Дифференциальная диагностика ринитов. Современные подходы к диагностике и лечению. *Поликлиника*. 2019;(3):65–74. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20193/65.pdf>.
- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. The Diagnosis and Management of Rhinitis: An Updated Practice Parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(Suppl. 2):1–84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.003>.
- Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Ринит: дифференциальная диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет*. 2020;(16):102–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-102-108>.
- Рязанцев С.В., Гончаров О.И. Аллергический ринит. *Медицинский совет*. 2018;(20):76–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-76-79>.
- Шартанова Н.В. Аллергический ринит у спортсменов высших достижений в различных видах спорта. *Российская оториноларингология*. 2012;(5):126–131. Режим доступа: https://ornii.ru/upload/iblock/656/j_5_2012.pdf.
- Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Фанта И.В., Павлова С.С. Аллергический ринит: современные аспекты терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;(3):56–60. <https://doi.org/10.17116/otorino20183356>.
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Топоркова Л.А. Эффективность комплексного медикаментозного лечения пациентов с назальной обструкцией и ринореей. *Медицинский совет*. 2019;(6):58–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-58-62>.
- Рязанцев С.В., Павлова С.С. Затрудненное носовое дыхание в практике оториноларинголога: чем помочь? *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):107–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>.
- Пивнева Н.Д., Котова Е.Н., Радциг Е.Ю. Терапия острого ринита у грудных детей. *Практика педиатра*. 2013;(6):43–47. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/j01131243.pdf>.
- Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Дифференциальная диагностика хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2020;(16):116–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-116-121>.
- Радциг Е., Ермилова Н., Сапаева Н., Богомильский М. Альтернатива топическим деконгестантам при симптоматическом лечении острого ринита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;(5):92–95. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1288>.
- Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2019;(8):38–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-38-42>.
- 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009612.pub2>.
- Krantz E.M., Zier J., Stohs E., Ogimi C., Sweet A., Marquis S. et al. Antibiotic Prescribing and Respiratory Viral Testing for Acute Upper Respiratory Infections among Adult Patients at an Ambulatory Cancer Center. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1421–1428. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz409>.
- Лопатин А.С. *Ринит: руководство для врачей*. М.: Литтерра; 2010. 424 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
- Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Шахназаров А.Э., Муратова Е.И. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae*

- Respiratoria*. 2018;24(4):62–68. Режим доступа: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
22. Киселев А.Б., Чаукина В.А. Уменьшение нагрузки деконгестантами в лечении острого инфекционного ринофарингита у детей. *Российская оториноларингология*. 2018;(2):135–139. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-2-135-139>.
23. Graf P. Rhinitis Medicamentosa: Aspects of Pathophysiology and Treatment. *Allergy*. 1997;52(40 Suppl):28–34. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb04881.x>.

References

- Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Acute Rhinitis: New Therapeutic Possibilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(8):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>.
- Kardos P., Malek F. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2016;71(4):221–226. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116112>.
- Beard S. Rhinitis. *Prim Care*. 2014;41(1):33–46. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2013.10.005>.
- Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R. Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2000;55(2):116–134. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x>.
- Krivopalov A.A., Shamkina P.A. Role of Decongestants in a Complex Therapy of Acute Infectious Rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-80-85>.
- Terekhova E.P., Sebekina O.V., Nenashva N.M., Bodnya O. S. Differential Diagnosis of Rhinitis. Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Polyclinic*. 2019;(3):65–74. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20193/65.pdf>.
- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. The Diagnosis and Management of Rhinitis: An Updated Practice Parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(Suppl. 2):1–84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.003>.
- Guseva A.L., Derbeneva M.L. Rhinitis: Differential Diagnosis and Treatment Principles. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-102-108>.
- Ryazantsev S.V., Goncharov O.I. Allergic Rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):76–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-76-79>.
- Shartanova N.V. Allergic Rhinitis in Elite Athletes in Various Sports. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(5):126–131. (In Russ.) Available at: https://lornii.ru/upload/iblock/656/j_5_2012.pdf.
- Yanov Yu.K., Ryazantsev S.V., Artyushkin S.A., Fanta I.V., Pavlova S.S. Allergic Rhinitis: Modern Aspects of Therapy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;(3):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20188356>.
- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Toporkova L.A. The Efficacy of Combination Drug Therapy of Patients with Nasal Obstruction and Rhinorrhoea. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(6):58–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-58-62>.
- Ryazantsev S.V., Pavlova S.S. Difficult Nasal Breathing in the ENT-Practice: How To Help? *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;(19(2)):107–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>.
- Pivneva N.D., Kotova E.N., Radzig E.Y. Therapy of Acute Rhinitis in Infants. *Praktika pediatria = Paediatric Practice*. 2013;(6):43–47. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/j01131243.pdf>.
- Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V. Differential Diagnosis of Chronic Tonsillitis in Frequently Ill Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-116-121>.
- Radtsig E., Ermilova N., Sapaeva N., Bogomil'sky M. Alternative to Topical Decongestants for Symptomatic Treatment of Children's Acute Rhinitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2007;(5):92–95. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1288>.
- Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shamkina P.A. Complex Homeopathic Therapy of Acute Infectious Rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-38-42>.
- 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):CD009612. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009612.pub2>.
- Krantz E.M., Zier J., Stohs E., Ogimi C., Sweet A., Marquis S. et al. Antibiotic Prescribing and Respiratory Viral Testing for Acute Upper Respiratory Infections among Adult Patients at an Ambulatory Cancer Center. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1421–1428. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz409>.
- Lopatin A.S. *Rhinitis: A Guide for Physicians*. Moscow: Littera; 2010. 424 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
- Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Shakhnazarov A.E., Muratova E.I. Acute and chronic rhinosinusitis: additional opportunities for conservative therapy. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoria*. 2018;24(4):62–68. (In Russ.) Available at: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
- Kiselev A.B., Chaikina V.A. Reducing the Load Decongestants in the Treatment of Acute Infectious Rhinopharyngitis in Children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2018;(2):135–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-2-135-139>.
- Graf P. Rhinitis Medicamentosa: Aspects of Pathophysiology and Treatment. *Allergy*. 1997;52(40 Suppl):28–34. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb04881.x>.

Информация об авторах:

Дворянчиков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; 3162256@mail.ru

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, заведующая отделением реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; drozdova1504@yandex.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; professor.ryazantsev@mail.ru

Преображенская Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики и лечения нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Павлова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник организационно-методического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; s-ultraviolet@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Dvorianchikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 3162256@mail.ru

Marina V. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department for Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Head of the Department of Reconstructive Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; drozdova1504@yandex.ru

Sergei V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; professor.ryazantsev@mail.ru

Yuliya S. Preobrazhenskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Diagnostics and Treatment of Hearing Disorders, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Svetlana S. Pavlova, Junior Researcher, Organizational and Methodological Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; s-ultraviolet@mail.ru

Мометазона фуруат в лечении аллергического ринита: комплексный терапевтический эффект

Р.С. Фассахов✉, ORCID: 0000-0001-9322-2689, farrus@mail.ru

Д.И. Марапов, ORCID: 0000-0003-2583-0599, damirov@list.ru

Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

В обзоре рассматривается роль интраназального спрея мометазона фуруата (НсМФ) в терапии аллергического ринита (АР). Отмечается широкая распространенность АР как среди детей, так и взрослого населения, его неблагоприятное влияние на качество жизни больных. Подчеркивается, что основными средствами терапии при среднетяжелом и тяжелом течении АР в соответствии с международными и российскими рекомендациями по диагностике и лечению АР являются препараты интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС). Подробно разбираются фармакологические особенности молекулы МФ, лежащие в основе его эффективности и безопасности, включая аффинность, липофильность и вязкость, а также низкую системную биодоступность. Детально рассматриваются терапевтические эффекты НсМФ при лечении сезонного и круглогодичного АР, его влияние на назальные симптомы. Отдельно подчеркивается благоприятное влияние терапии НсМФ на заложенность носа. Отмечается благоприятное действие лечения НсМФ и на другие клинические проявления АР, включая глазные симптомы, влияние на сон, обонятельную функцию. Подробно рассматриваются вопросы безопасности применения НсМФ, включая системные эффекты, такие как влияние на функцию надпочечников, глазное давление и задержку роста у детей, и местное неблагоприятное воздействие на слизистую носа; отмечается высокий профиль местной и системной безопасности длительного применения НсМФ при лечении АР как у взрослых, так и детей.

Ключевые слова: круглогодичный аллергический ринит, заложенность носа, фармакотерапия, интраназальные ГКС, мометазона фуруат, безопасность

Для цитирования: Фассахов Р.С., Марапов Д.И. Мометазона фуруат в лечении аллергического ринита: комплексный терапевтический эффект. *Медицинский совет*. 2021;(12):130–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-130-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis: a complex therapeutic effect

Rustem S. Fassakhov✉, ORCID: 0000-0001-9322-2689, farrus@mail.ru

Damir I. Marapov, ORCID: 0000-0003-2583-0599, damirov@list.ru

Kazan Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

Abstract

The review examines the role of mometasone furoate (NSMF) intranasal spray (Nasonex) in the treatment of allergic rhinitis (AR). There is a wide prevalence of AR both among children and adults, its adverse effect on the quality of life of patients. It is emphasized that the main means of therapy for moderate and severe course in accordance with international and Russian recommendations for the diagnosis and treatment of AR are intranasal glucocorticosteroids (INGKS). The pharmacological features of the MF molecule that underlie its efficacy and safety, including the affinity, lipophilicity and viscosity of the drug, as well as low systemic bioavailability, are discussed in detail. The therapeutic effects of NSMF in the treatment of seasonal and perennial AR, its effect on nasal symptoms are discussed in detail. The beneficial effect of NSMF therapy on nasal congestion is emphasized separately. The beneficial effect of NSMF treatment on other clinical manifestations of AR, including ocular symptoms, effects on sleep, and olfactory function, has been noted. The safety issues of NSMF use are discussed in detail, including systemic effects, such as effects on adrenal function, eye, and growth retardation in children, and local adverse effects on the nasal mucosa; there is a high profile of local and systemic safety of long-term use of NSMF in the treatment of AR in both adults and children.

Key words: allergic rhinitis, pharmacotherapy, intranasal corticosteroids, mometasone furoate, safety

For citation: Fassakhov R.S., Marapov D.I. Mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis: a complex therapeutic effect. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):130–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-130-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, которое развивается под действием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа [1].

АР является одной из актуальных проблем практической аллергологии и оториноларингологии, что связано со следующими факторами:

- высокой распространенностью заболевания, достигающей в мире, согласно ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), 40% у взрослых и 25% у детей [2]. По данным Минздрава России, в течении последних 20 лет заболеваемость АР в России выросла от 4 до 6 раз¹ и составляет, в зависимости от региона, от 12 до 24% [1];
- выраженным неблагоприятным влиянием на качество жизни страдающих АР [3], включая нарушения сна [4];
- снижением способности к обучению [5] и рабочей продуктивности [6];
- риском развития осложнений (синусит, отит);
- возможностью трансформации АР в бронхиальную астму (БА) [7, 8], а у страдающих БА АР является одной из важных причин неконтролируемого течения заболевания [9, 10]. Исходя из этого эффективная терапия АР наряду с купированием назальных симптомов должна быть направлена и на другие проявления и осложнения заболевания.

¹ Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2016 году: статистический справочник. М.: Минздрав России; 2017. 254 с. Режим доступа: <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/demografiya2016.pdf>.

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Согласно международным и российским согласительным документам АР классифицируют в зависимости:

- от этиологического фактора: на сезонный (САР), круглогодичный (КАР) и профессиональный АР;
- по характеру течения:
 - интермиттирующий АР, когда симптомы беспокоят менее 4 дней в нед. или менее 4 нед. в году,
 - персистирующий АР – симптомы беспокоят более 4 дней в нед. и более 4 нед. в году;
- по степени тяжести:
 - легкая степень – у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон,
 - средняя степень – симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента,
 - тяжелая степень – симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон [1].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Лечение АР включает в себя:

- образование больных;
- элиминацию аллергена, включая «барьерные» методы;
- терапию, направленную на купирование симптомов заболевания;
- болезньюмодифицирующую терапию, к которой относится прежде всего специфическая иммунотерапия аллергенами.

● **Таблица.** Схема ступенчатой терапии аллергического ринита [13]

● **Table.** Scheme of stepwise therapy for allergic rhinitis [13]

Иммунотерапия			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: • оральные антигистаминные, • интраназальные антигистаминные, • интраназальные кромоны, • антагонисты лейкотриеновых рецепторов	Один из: • интраназальные ГКС (предпочтительно), • оральные антигистаминные • интраназальные антигистаминные, • антагонисты лейкотриеновых рецепторов	Комбинация интраназальных ГКС с одним из: • оральные антигистаминные, • интраназальные кромоны, • антагонисты лейкотриеновых рецепторов	• Рассмотреть терапию омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР). • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
• Деконгестанты (интраназальные/оральные) • Антихолинергетики			• Оральные ГКС
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step up) терапию			

Для достижения контроля АР применяется 4-ступенчатая терапия. Каждая ступень предусматривает определенный зависящий от выраженности симптомов уровень фармакотерапии [11, 12]. Аналогично успешно зарекомендовавшему себя при БА принцип ступенчатого подхода при АР заключается в увеличении объема терапии при неконтролируемом течении заболевания (переходе на ступень вверх, *step-up*), а при достижении и сохранении контроля – снижении объема терапии (переход на ступень вниз, *step-down*) (*табл.*) [13].

Терапевтический арсенал, используемый в настоящее время для контроля симптомов АР, включает в себя пероральные и топические (интраназальные) антигистаминные препараты (АГП), интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов и комбинированные препараты, в состав которых входят ИнГКС и интраназальный АГП.

Несмотря на то что АГП до сих пор широко применяются в терапии АР, их терапевтическая эффективность при использовании в качестве монотерапии ограничивается лишь легкими формами АР, соответствующими 1-й ступени терапии (*табл.*). На всех остальных ступенях больные с АР нуждаются в применении противовоспалительных препаратов, наиболее эффективными представителями которых являются ИнГКС. Их высокий терапевтический эффект при АР обусловлен:

- *влиянием на клетки воспаления.* ИнГКС уменьшают количество циркулирующих Т-лимфоцитов за счет апоптоза, а также их активацию и выработку провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-4 и 5; снижают количество эозинофилов, стимулируя апоптоз и сокращая их выживаемость, угнетают их и миграцию в отсроченной фазе немедленной аллергической реакции, и активацию в очаге аллергического воспаления; уменьшают количество тучных клеток и базофилов и продукцию ими медиаторов аллергии, таких как гистамин, лейкотриены и простагландины [14];
- *влиянием на сосудистую проницаемость.* Кортикостероиды для местного применения уменьшают кровоток и препятствуют повышению проницаемости сосудов за счет уменьшения выработки поддерживающих сосудистый тонус метаболитов циклооксигеназы, ингибирования фосфолипазы А2 и последующего образования лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов, ингибирования высвобождения эндотелиальных расслабляющих факторов и усиления спазма сосудов за счет альфа-адренергической стимуляции [15].

В настоящее время на отечественном рынке представлен широкий спектр топических назальных ГКС, включая бекламетазона дипропионат, будесонид, флутиказона дипропионат и фуруат, мометазона фуруат.

Одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов ИнГКС, широко применяемых в рутинной аллергологической и ЛОР-практике, является назальный спрей мометазона фуруата (НсМФ).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНТЕ

Важной характеристикой, ответственной за эффективность препаратов ГКС, является аффинность, или сродство, к ГКС-рецепторам. Фуруаты в целом и МФ в частности относятся к препаратам с наибольшей аффинностью [16]. Связано это с тем, что фуруатная эфирная группа целиком заполняет липофильный карман ГКС-рецептора, что повышает аффинность и специфичность действия МФ [17].

Наряду с аффинностью к рецепторам на клиническую эффективность топических стероидов оказывают влияние *липофильность*, а также начальная и конечная *вязкость* [18].

За счет высокой липофильности МФ быстро проникает в слизистую оболочку полости носа и вследствие этого быстрее вступает во взаимодействие с ГКС-рецепторами, что обеспечивает быстрое наступление клинического эффекта. Кроме того, МФ дольше сохраняется в слизистой оболочке носа, что дает возможность применять препарат 1 раз в сутки [18].

Вязкость обеспечивает целенаправленность воздействия топических назальных препаратов. Высокий аппликационный эффект МФ в полости носа обеспечивается благодаря высокой начальной и конечной вязкости [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНТЕ

Влияние терапии НсМФ на течение САР. Клиническая эффективность НсМФ была продемонстрирована в исследованиях с включением более 4 тыс. взрослых, подростков и детей старше 2 лет, страдающих САР [20–22]. Применение НсМФ в дозе 200 мкг в день у взрослых больных с САР достоверно подавляло выраженность назальных симптомов и других проявлений САР, при этом исследователи обратили внимание на быстрое наступление эффекта: уже к 12 часам после приема первой дозы НсМФ (самая ранняя оценка в данном исследовании) клинически значимое улучшение отметили 28% пациентов по сравнению с 13% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,01$). Среднее время до умеренного облегчения симптомов у больных, получавших МФ, составило 35,9 часа по сравнению с более чем 72 часами у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,01$). К 72 часам умеренное облегчение отметили уже 64% пациентов, получавших МФ [по сравнению с 40% среди получавших плацебо ($p < 0,01$)] [23].

В исследовании, проведенном E. Meltzer et al., больные с САР были рандомизированы в 2 группы, в одной из которых они получали НсМФ в суточной дозе 200 мкг ($n \geq 80$) или плацебо ($n \geq 41$) в течение 2 нед. Суммарная оценка симптомов САР, которая включала назальные (заложенность носа, чихание, ринорея и зуд) и неназаль-

ные симптомы (зуд или жжение в глазах, слезотечение, покраснение глаз и зуд в ушах/носе), оказалась статистически значимо снижена в группе получавших МФ по сравнению с плацебо (-47% по сравнению с -30%, $p = 0,049$). Индивидуальная оценка баллов по каждому из назальных симптомов также улучшалась в группе МФ по сравнению с плацебо. Кроме того, средняя суммарная выраженность симптомов в баллах, оцениваемая после утреннего приема МФ, была значительно снижена в группе лечения по сравнению с группой плацебо (на 1-й неделе лечения -26% против -11%, $p < 0,02$; на 2-й неделе -39% против -24%, $p < 0,029$) [24].

Отдельного внимания заслуживают исследования профилактического применения МФ при САР. По данным D. Graft et al. [21], применение НсМФ больными с амброзийным поллинозом за 4 нед. до начала сезона цветения сорняка достоверно ($p < 0,01$) увеличивало количество дней с минимальными симптомами (когда суммарная оценка назальных симптомов не превышала 2) в период поллинии по сравнению с плацебо. Японские исследователи подтвердили профилактический эффект применения МФ: у больных с аллергией к пыльце японского кедрового назначения НсМФ за 3 нед. до начала сезона цветения достоверно снижало выраженность назальных симптомов, улучшало сон и качество жизни, клиническое улучшение сопровождалось снижением содержания эозинофильного катионного белка в назальном секрете [25].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА ПРИ КРУГЛОГОДИЧНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

МФ эффективно снижал выраженность назальных симптомов у больных со среднетяжелым и тяжелым КАР с подтвержденной сенсibilизацией по крайней мере к одному круглогодичному аллергену: в 3-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании прием НсМФ в дозе 200 мкг 1 раз в день приводил к снижению суммарного показателя дневных и ночных симптомов на 37% по сравнению с 20% в группе плацебо ($p < 0,01$) [26]. Связанное с применением МФ улучшение симптоматики сопровождалось улучшением назальной проходимости, оцениваемой по показателю пиковой скорости вдоха через нос, оцениваемой с помощью риноманометрии [27].

P. Clement и D. Gates в 2012 г. провели анализ данных, полученных в трех постмаркетинговых клинических исследованиях IV фазы по изучению влияния 12-недельной терапии с использованием НсМФ 2 раза в день на тяжесть назальных симптомов при КАР по 4-балльной шкале [28]. В исследованиях приняли участие 1149 больных с КАР, 580 получали МФ в дозе 200 мкг в день, а 569 больных получали плацебо. Анализ полученных данных показал, что у больных, получавших НсМФ, достоверно чаще удавалось достичь подавления назальных симптомов КАР, включая полное исчезновение проявлений ($p < 0,001$), причем этот эффект достигался достоверно быстрее, чем в группе получавших плацебо ($p < 0,001$).

В вошедшие в метаанализ изучения эффективности НсМФ 16 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований были включены 2998 участников, 1534 из которых получали МФ, а 1464 – плацебо. Применение НсМФ приводило к достоверному снижению общего индекса назальных симптомов (SMD – 0,49, 95% ДИ -0,60 до -0,38; $p < 0,00001$; $I^2 = 50,1\%$). Отмечено выраженное положительное влияние МФ на заложенность носа (-0,41; 95% ДИ от -0,56 до -0,27), ринорею (-0,44; 95% ДИ от -0,66 до -0,21), чихание (-0,40; 95% ДИ от -0,57 до -0,23) и назальный зуд (-0,39; 95% ДИ от -0,53 до -0,25) [29].

ВЛИЯНИЕ МОМЕТАЗОНА НА ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

Заложенность носа является основной жалобой у больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу САР и КАР, и, по данным опросов больных и врачей, ее называют доставляющей наибольшее беспокойство среди всех назальных симптомов [30, 31].

Заложенность носа при АР является основной причиной нарушений сна у больных с АР, которая приводит к дневной сонливости [32].

Среди средств фармакотерапии АР практически только ИНГКС эффективно устраняют заложенность носа [33].

Измерение заложенности в большинстве исследований, в том числе и с применением НсМФ, в значительной степени основывается на субъективных оценках пациентов. A. Salapatek et al. [34] провели оценку эффективности, времени начала и продолжительности действия НсМФ на заложенность носа с использованием объективных показателей (акустическая ринометрия). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании больных, сенсibilизированных к аллергену амброзии, подвергали воздействию пыльцы растения (3500 ± 500 пылевых зерен на m^3) в условиях закрытой камеры (день 1). Оценивали суммарный показатель общих назальных симптомов, включая отдельный показатель для заложенности носа. Больные получали НсМФ 200 мкг или плацебо, с оценкой симптомов после приема препарата или плацебо ежедневно в течение 6 последующих дней после провокации аллергеном. Уже через 6 ч после 1-го приема НсМФ больные (155 человек) отметили выраженное снижение заложенности носа. Среди больных, получавших НсМФ в течение 6 дополнительных дней ($n = 78$), прием препарата сопровождался дальнейшим снижением заложенности по сравнению с группой плацебо ($n = 77$).

Опубликованное в 2019 г. исследование с включением 344 больных с САР, получавших МФ, и 340 – плацебо, показало, что количество больных со снижением заложенности на 30 и 50% за 15 дней терапии в группе получавших назальный спрей МФ однократно в дозе 200 мкг в день в среднем в 2 раза превышало показатель группы плацебо [35].

Представленные результаты свидетельствуют о быстро проявляющейся высокой эффективности МФ в снижении заложенности носа у больных с АР.

ВЛИЯНИЕ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА НА ГЛАЗНЫЕ СИМПТОМЫ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

В большинстве случаев САР, а также при КАР заболевание сочетается с аллергическим конъюнктивитом. Несмотря на то, что ИнГКС традиционно используются для терапии назальных симптомов, существуют убедительные доказательства того, что они уменьшают и глазные симптомы – зуд, слезотечение и покраснение.

Метаанализ 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (общее количество включенных больных – 3132) эффективности НсМФ в дозе 200 мкг в день включал в себя 4 исследования среди больных с КАР и 6 – с САР, где оценивалось влияние терапии МФ на такие глазные симптомы, как зуд/жжение, покраснение и слезотечение [36]. Результаты анализа показали, что МФ достоверно уменьшал суммарную выраженность глазных симптомов, что благоприятно сказывалось на качестве сна и связанных с этим последствиях.

Среди возможных механизмов положительного влияния ИнГКС на глазные симптомы при АР указывают на подавление назо-окулярного рефлекса [37].

НАРУШЕНИЕ ОБОНЯНИЯ

Нарушение обоняния встречается у 21–23% больных с АР, наиболее часто встречается гипоосмия, что оказывает значимое влияние на качество жизни страдающих АР [38, 39].

Применение НсМФ больными со среднетяжелым и тяжелым течением персистирующего АР в дозе 200 мкг в день в течение 4 нед. приводило к улучшению обонятельной функции, проявившейся в восстановлении пороговой чувствительности, дифференциальной чувствительности и идентификации конкретного запаха, в Sniffin' Sticks тесте [40]. Аналогичные данные, подтверждающие улучшение обонятельной функции при терапии НсМФ, были получены и у больных с САР [41].

ВЛИЯНИЕ НА СОН

У больных АР с заложенностью носа часто встречаются нарушения сна [42]; выявлена значительная корреляция между утренней заложенностью носа и нарушениями сна, приводящими к дневной сонливости и нарушению продуктивности [43, 44]. Назначение НсМФ приводило к улучшению утренних и вечерних назальных симптомов, включая оцениваемую по объективным показателям (пиковая скорость инспираторного носового потока и ее ограничение) заложенность носа, а также значительно улучшило показатели сонливости по шкале Эпворта ($p = 0,048$) и работоспособности и продуктивности по шкале RQLQ-S ($p = 0,03$) [45].

Влияние терапии МФ на качество сна было изучено и в проведенном в Японии 14-дневном двойном слепом перекрестном исследовании, где 57 больных с КАР были рандомизированы в группу получавших МФ или плацебо [46]. Качество жизни и качество сна оценивали в соот-

ветствии с японской версией опросника качества жизни при риноконъюнктивите (JRQLQ) и японской версией шкалы сонливости Эпворта. Уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом через нос воздухе измеряли с помощью хемилюминесцентного анализатора. Терапия НсМФ привела к значительному снижению общих назальных симптомов по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), а также к значительному улучшению показателей обычной повседневной активности ($p < 0,005$), активности на свежем воздухе ($p < 0,01$), социальной функции ($p < 0,05$) и общего показателя качества жизни ($p < 0,05$) по опроснику JRQLQ. Было отмечено также снижение сонливости, более выраженное в группе получавших НсМФ со значительными нарушениями сна ($p < 0,01$). Положительные клинические результаты у больных, получавших МФ, наблюдались на фоне снижения уровня NO ($p < 0,01$), прежде всего при тяжелом течении АР ($p < 0,005$).

БЕЗОПАСНОСТЬ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА У БОЛЬНЫХ С АР

Одной из проблем, связанных с приемом препаратов ГКС, являются системные и местные побочные эффекты. Несмотря на то, что у топических препаратов риски неблагоприятных последствий их применения существенно снижены, безопасность препаратов тщательно исследуется.

Применение НсМФ у страдающих АР взрослых не приводило к снижению уровня кортизола в крови и не вызывало подавления функции надпочечников [47]. При обследовании 56 детей в возрасте 2–6 лет D. Cutler et al. также не выявили значимых изменений уровня кортизола в крови и моче, как и способности к его продукции надпочечниками [48].

Одним из побочных эффектов ГКС у детей является задержка роста. НсМФ, применяемый у детей с АР в дозе 200 мкг в день в течение 2 нед. [49] или 100 мкг в день в течение года [50], не оказывал влияния на их рост.

P. Ratner et al. при обследовании 137 страдающих КАР детей 6–12 лет, получавших НсМФ по 100 мкг в день в течение года, не выявили увеличения риска повышения внутриглазного давления и катаракты, а также подавления функции надпочечников [51].

Проявлением местных побочных эффектов топических препаратов ГКС является атрофия эпителия (или эпидермиса для мазей и кремов) в месте контакта с препаратом. При сравнении биоптатов слизистой носа, полученных у 69 больных с КАР до и через год после приема НсМФ в дозе 200 мкг в день, было выявлено значительное снижение количества клеток воспаления, прежде всего тучных клеток и базофилов, но отсутствовали признаки атрофии эпителия [52].

Для исключения же таких местных побочных эффектов, как сухость в носу, образование корочек, незначительные носовые кровотечения, которые связаны, как правило, с неправильной техникой использования НсМФ, когда струя из пульверизатора направляется не на латеральную стенку полости носа, а в сторону перегородки,

необходимо соблюдать правило противоположной руки: инсuffляция в правую ноздрю осуществляется левой рукой, а в левую – правой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования указывают на высокую эффективность НсМФ при АР, которая проявляется не только в подавлении назальных симптомов, включая заложен-

ность носа, но также в улучшении обоняния, снижении симптоматики со стороны глаз и улучшении сна у страдающих АР как взрослых, так и детей. Вместе с доказанной в многочисленных исследованиях высокой безопасностью это делает НсМФ оправданным терапевтическим выбором в лечении больных АР.



Поступила / Received 03.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2021

Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and Allergen). *Allergy*. 2008;63(s86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Bousquet P.J., Demoly P., Devillier P., Mesbah K., Bousquet J. Impact of Allergic Rhinitis Symptoms on Quality of Life in Primary Care. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(4):393–400. <https://doi.org/10.1159/000342991>.
- Mulot J., Maurer M., Bousquet J. Sleep and allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):415–419. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19123431/>.
- Jáuregui I., Mullol J., Dávila I., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A. et al. Allergic rhinitis and school performance. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1 Suppl): 32–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19476052/>.
- de la Hoz Caballer B., Rodríguez M., Fraj J., Cerecedo I., Antolin-Américo D., Colás C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work Productivity in allergic Rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):390–394. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3799>.
- Guerra S., Sherrill D.L., Martinez F.D., Barbee R.A. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419–425. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121701>.
- Tohidinik H.R., Mallah N., Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100069>.
- Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med*. 2006;6(1 Suppl):S4. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S4>.
- Poorey V.K., Soni S., Thakur P., Gupta A. Effect of Nasal Allergy Over Spirometric Parameters: A Prospective Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;68(1):6–10. <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0876-x>.
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACtALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. <https://doi.org/10.1111/all.12573>.
- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Bachert C., Hellings P.W. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):7–22. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
- Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(1):14–22. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/dostizhenie_kontrolya_allergicheskogo_rinita_s_pomoshchyu_stupenchatoy_terapii.html.
- Meltzer E.O. The treatment of vasomotor rhinitis with intranasal corticosteroids. *World Allergy Organ J*. 2009;2(8):166–179. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181af7c93>.
- Meltzer E.O. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):545–560. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.05.004>.
- Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292–1300. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x>.
- Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res*. 2007;8(1):54. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-54>.
- Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt. 1):S144–149. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70310-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70310-6).
- Sharpe S.A., Sandweiss V., Tuazon J., Giordano M., Witchev-Lakshmanan L., Hart J., Sequeira J. Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003;29(9):1005–1012. <https://doi.org/10.1081/DDC-120025457>.
- Hebert J.R., Nolo K., Lutsky B.N. Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy*. 1996;51(8):569–576. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04670.x>.
- Graft D., Aaronson D., Chervinsky P., Kaiser H., Melamed J., Pedinoff A. et al. A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(4):724–731. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70119-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70119-7).
- Schenkel E. Features of mometasone furoate nasal spray and its utility in the management of allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(9):1579–1591. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.9.1579>.
- Berkowitz R.B., Roberson S., Zora J., Capano D., Chen R., Lutz C., Harris A.G. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc*. 1999;20(3):167–172. <https://doi.org/10.2500/108854199778553037>.
- Meltzer E.O., Jalowayski A.A., Orgel H.A., Harris A.G. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(1):39–49. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70053-3](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70053-3).
- Makihara S., Okano M., Fujiwara T., Kimura M., Higaki T., Haruna T. et al. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergol Int*. 2012;61(2):295–304. <https://doi.org/10.2332/allergolint.11-0A-0382>.
- Mandl M., Nolo K., Lutsky B.N. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. The 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(3):237–245. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9305231/>.
- Bende M., Carrillo T., Vóna I., da Castel-Branco M.G., Arheden L. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(6):617–623. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61894-7](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61894-7).
- Clement P., Gates D. Symptom Suppression in Subjects with Perennial Allergic Rhinitis Treated with Mometasone Furoate Nasal Spray. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):387–390. <https://doi.org/10.1159/000329524>.
- Penagos M., Compalati E., Tarantini F., Baena-Cagnani C.E., Passalacqua G., Canonica G.W. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63(10):1280–1291. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x>.
- Meltzer E.O., Blais M.S., Naclerio R.M., Stoloff S.W., Derebery M.J., Nelson H.S. et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(1 Suppl):S113–S141. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3603>.
- Popov T.A., Kralimarkova T.Z., Staevska M.T., Dimitrov V.D. Characteristics of a patient population seeking medical advice for nasal symptoms in Bulgaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(4):232–236. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.02.009>.
- Thompson A., Sardana N., Craig T.J. Sleep impairment and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis: the role of congestion and inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(6):446–451. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.05.020>.
- Marple B.F. Targeting congestion in allergic rhinitis: the importance of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):232–240. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3110>.
- Salapatek A.M., Patel P., Gopalan G., Varghese S.T. Mometasone furoate nasal spray provides early, continuing relief of nasal congestion and improves nasal patency in allergic patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(6):433–438. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3548>.

35. Urdaneta E., Tunceli K., Gates D. Effect of mometasone furoate nasal spray on moderate-to-severe nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: A responder analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(3):173–179. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4214>.
36. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2011;66(5):686–693. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x>.
37. Baroody F.M., Naclerio R.M. Nasal-ocular reflexes and their role in the management of allergic rhinoconjunctivitis with intranasal steroids. *World Allergy Organ J.* 2011;4(1S):S1–S5. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181f32dcd>.
38. Rydzewski B., Pruszevicz A., Sulkowski W.J. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(2):323–326. <https://doi.org/10.1080/000164800750001189>.
39. Cowart B.J., Flynn-Rodden K., McGeady S.J., Lowry L.D. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(3):747–751. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90194-k](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90194-k).
40. Catana I.V., Chirila M., Negoias S., Bologa R., Cosgarea M. Effects of corticosteroids on hyposmia in persistent allergic rhinitis. *Clujul Med.* 2013;86(2):117–120. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527931/>
41. Stuck B.A., Blum A., Hagner A.E., Hummel T., Klimke L., Hörmann K. Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 2003;58(11):1195. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00162.x>.
42. Blaiss M., Reigel T., Philpot E. A study to determine the impact of rhinitis on sufferers' sleep and daily routine. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2S):S197. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.800>.
43. Stull D.E., Schaefer M., Crespi S., Sandor D.W. Relative strength of relationships of nasal congestion and ocular symptoms with sleep, mood and productivity. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(7):1785–1792. <https://doi.org/10.1185/03007990903021968>.
44. Stull D.E., Vernon M.K., Canonica G.W., Crespi S., Sandor D. Using the congestion quantifier seven-item test to assess change in patient symptoms and their impact. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(3):295–303. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3119>.
45. Meltzer E.O., Munafo D.A., Chung W., Gopalan G., Varghese S.T. Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis-disturbed sleep. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(1):65–74. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2010.04.020>.
46. Yamada T., Yamamoto H., Kubo S., Sakashita M., Tokunaga T., Susuki D. et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):e9–16. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3509>.
47. Lee D.K., Robb F.M., Sims E.J., Currie G.P., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Systemic bioactivity of intranasal triamcinolone and mometasone in perennial allergic rhinitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(3):310–313. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01729.x>.
48. Cutler D.L., Banfield C., Affrime M.B. Safety of mometasone furoate nasal spray in children with allergic rhinitis as young as 2 years of age: a randomized controlled trial. *Pediatric Asthma Allergy Immunol.* 2006;19(3):146–153. <https://doi.org/10.1089/pai.2006.19.146>.
49. Agertoft L., Pedersen S. Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(5):948–952. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70073-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70073-4).
50. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A., Miller S.D., Pearlman D.S., Rooklin A. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000;105(2):E22. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e22>.
51. Ratner P.H., Meltzer E.O., Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(5):651–657. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.12.025>.
52. Minshall E., Ghaffar O., Cameron L., O'Brien F., Quinn H., Rowe-Jones J. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(5):648–654. <https://doi.org/10.1177/019459989811800514>.

References

1. Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Il'ina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.
2. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(s86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
3. Bousquet P.J., Demoly P., Devillier P., Mesbah K., Bousquet J. Impact of Allergic Rhinitis Symptoms on Quality of Life in Primary Care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(4):393–400. <https://doi.org/10.1159/000342991>.
4. Muliol J., Maurer M., Bousquet J. Sleep and allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2008;18(6):415–419. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19123431/>
5. Jáuregui I., Mullol J., Dávila I., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A. et al. Allergic rhinitis and school performance. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2009;19(1 Suppl):32–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19476052/>
6. de la Hoz Caballer B., Rodríguez M., Fraj J., Cerecedo I., Antolín-Américo D., Colás C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work Productivity in allergic Rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(5):390–394. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3799>.
7. Guerra S., Sherrill D.L., Martinez F.D., Barbee R.A. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):419–425. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121701>.
8. Tohidinik H.R., Mallah N., Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2019;12(10):10069. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.10069>.
9. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med.* 2006;6(1 Suppl):S4. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S4>.
10. Poorey V.K., Soni S., Thakur P., Gupta A. Effect of Nasal Allergy Over Spirometric Parameters: A Prospective Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;68(1):6–10. <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0876-x>.
11. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015;70(5):474–494. <https://doi.org/10.1111/all.12573>.
12. Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Bachert C., Hellings P.W. et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy.* 2020;17(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
13. Nenasheva N.M. Stepwise Therapy for Reaching Control over Allergic Rhinitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2015;1(1):14–22. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/dostizhenie_kontrolya_allergicheskogo_rinita_s_pomoshchyu_stupenchatoy_terapii.html.
14. Meltzer E.O. The treatment of vasomotor rhinitis with intranasal corticosteroids. *World Allergy Organ J.* 2009;2(8):166–179. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181af7c93>.
15. Meltzer E.O. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(3):545–560. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2011.05.004>.
16. Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008;63(10):1292–1300. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x>.
17. Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res.* 2007;8(1):54. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-54>.
18. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(4 Pt. 1):S144–149. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70310-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70310-6).
19. Sharpe S.A., Sandweiss V., Tuazon J., Giordano M., Witchey-Lakshmanan L., Hart J., Sequeira J. Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003;29(9):1005–1012. <https://doi.org/10.1081/DDC-120025457>.
20. Hebert J.R., Nolo K., Lutsky B.N. Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy.* 1996;51(8):569–576. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04670.x>.
21. Graft D., Aaronson D., Chervinsky P., Kaiser H., Melamed J., Pedinoff A. et al. A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(4):724–731. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70119-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70119-7).
22. Schenkel E. Features of mometasone furoate nasal spray and its utility in the management of allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(9):1579–1591. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.9.1579>.
23. Berkowitz R.B., Roberson S., Zora J., Capano D., Chen R., Lutz C., Harris A.G. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc.* 1999;20(3):167–172. <https://doi.org/10.2500/108854199778553037>.
24. Meltzer E.O., Jalowsky A.A., Orgel H.A., Harris A.G. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects

- of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(1):39–49. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70053-3](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70053-3).
25. Makiyama S., Okano M., Fujiwara T., Kimura M., Higaki T., Haruna T. et al. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergol Int*. 2012;61(2):295–304. <https://doi.org/10.2332/allergolint.11-OA-0382>.
 26. Mandl M., Nalop K., Lutsky B.N. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. The 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(3):237–245. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9305231/>.
 27. Bende M., Carrillo T., Vóna I., da Castel-Branco M.G., Arheden L. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(6):617–623. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61894-7](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61894-7).
 28. Clement P., Gates D. Symptom Suppression in Subjects with Perennial Allergic Rhinitis Treated with Mometasone Furoate Nasal Spray. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):387–390. <https://doi.org/10.1159/000329524>.
 29. Penagos M., Compalati E., Tarantini F., Baena-Cagnani C.E., Passalacqua G., Canonica G.W. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63(10):1280–1291. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x>.
 30. Meltzer E.O., Blaiss M.S., Naclerio R.M., Stoloff S.W., Derebery M.J., Nelson H.S. et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(1 Suppl):S113–S141. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3603>.
 31. Popov T.A., Kralimarkova T.Z., Staevska M.T., Dimitrov V.D. Characteristics of a patient population seeking medical advice for nasal symptoms in Bulgaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(4):232–236. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.02.009>.
 32. Thompson A., Sardana N., Craig T.J. Sleep impairment and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis: the role of congestion and inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(6):446–451. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.05.020>.
 33. Marple B.F. Targeting congestion in allergic rhinitis: the importance of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):232–240. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3110>.
 34. Salapatek A.M., Patel P., Gopalan G., Varghese S.T. Mometasone furoate nasal spray provides early, continuing relief of nasal congestion and improves nasal patency in allergic patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(6):433–438. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3548>.
 35. Urdaneta E., Tunceli K., Gates D. Effect of mometasone furoate nasal spray on moderate-to-severe nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: A responder analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(3):173–179. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4214>.
 36. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(5):686–693. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x>.
 37. Baroody F.M., Naclerio R.M. Nasal-ocular reflexes and their role in the management of allergic rhinoconjunctivitis with intranasal steroids. *World Allergy Organ J*. 2011;4(15):S1–S5. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181f32dcd>.
 38. Rydzewski B., Prusiewicz A., Sulkowski W.J. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(2):323–326. <https://doi.org/10.1080/000164800750001189>.
 39. Cowart B.J., Flynn-Rodden K., McGeady S.J., Lowry L.D. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(3):747–751. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90194-k](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90194-k).
 40. Catana I.V., Chirila M., Negoias S., Bologa R., Cosgarea M. Effects of corticosteroids on hyposmia in persistent allergic rhinitis. *Clujul Med*. 2013;86(2):117–120. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527931/>.
 41. Stuck B.A., Blum A., Hagner A.E., Hummel T., Klimek L., Hörmann K. Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2003;58(11):1195. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00162.x>.
 42. Blaiss M., Reigel T., Philpot E. A study to determine the impact of rhinitis on sufferers' sleep and daily routine. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2S):S197. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.800>.
 43. Stull D.E., Schaefer M., Crespi S., Sandor D.W. Relative strength of relationships of nasal congestion and ocular symptoms with sleep, mood and productivity. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1785–1792. <https://doi.org/10.1185/03007990903021968>.
 44. Stull D.E., Vernon M.K., Canonica G.W., Crespi S., Sandor D. Using the congestion quantifier seven-item test to assess change in patient symptoms and their impact. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):295–303. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3119>.
 45. Meltzer E.O., Munafo D.A., Chung W., Gopalan G., Varghese S.T. Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis-disturbed sleep. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(1):65–74. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.04.020>.
 46. Yamada T., Yamamoto H., Kubo S., Sakashita M., Tokunaga T., Susuki D. et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(2):e9–16. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3509>.
 47. Lee D.K., Robb F.M., Sims E.J., Currie G.P., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Systemic bioactivity of intranasal triamcinolone and mometasone in perennial allergic rhinitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(3):310–313. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01729.x>.
 48. Cutler D.L., Banfield C., Affrime M.B. Safety of mometasone furoate nasal spray in children with allergic rhinitis as young as 2 years of age: a randomized controlled trial. *Pediatric Asthma Allergy Immunol*. 2006;19(3):146–153. <https://doi.org/10.1089/pai.2006.19.146>.
 49. Agertoft L., Pedersen S. Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(5):948–952. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70073-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70073-4).
 50. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A., Miller S.D., Pearlman D.S., Rooklin A. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000;105(2):E22. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e22>.
 51. Ratner P.H., Meltzer E.O., Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(5):651–657. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.12.025>.
 52. Minshall E., Ghaffar O., Cameron L., O'Brien F., Quinn H., Rowe-Jones J. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(5):648–654. <https://doi.org/10.1177/019459989811800514>.

Информация об авторах:

Фассахов Рустэм Салахович, д.м.н., профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; farrus@mail.ru

Марапов Дамир Ильдарович, к.м.н., ассистент учебно-методического центра «Бережливые технологии в здравоохранении», Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; damirov@list.ru

Information about the authors:

Rustem S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Fundamentals of Clinical Medicine, Kazan Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; farrus@mail.ru

Damir I. Marapov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Educational and Methodological Center "Lean Technologies in Health Care", Kazan Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; farrus@mail.ru

Оценка потерь здоровья населения в результате назальной обструкции на основе концепции глобального бремени болезни: общие подходы и направления исследований

С.С. Павлова¹, А.А. Корнеев¹✉, korneyenkov@gmail.com, В.В. Дворянчиков¹, С.В. Рязанцев¹, Е.С. Рязанцева², О.С. Донская³

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Современное влияние заболеваний на общество и систему здравоохранения все в большей степени определяется инвалидностью, а не преждевременной смертностью. В оториноларингологии имеется множество заболеваний, которые имеют высокую распространенность и вызывают существенные потери здоровья: потерю слуха, хронические тонзиллиты и фарингиты и др. Назальная обструкция – часто встречающийся симптом в клинической практике. Учитывая высокую распространенность заложенности носа, существенное снижение качества жизни и значительное социально-экономическое бремя в обществе, этот симптом часто является ключевым при лечении пациентов с ринологическими заболеваниями и значимым фактором в оценке медицинской потребности в эффективных вариантах лечения этого состояния. В резолюции Совета экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по проблемам назальной обструкции (17 апреля 2021 г., Сочи) указывается, что «необходимо провести медико-статистическое исследование потерь здоровья населения, связанных с болезнями, вызывающими назальную обструкцию, с использованием методик оценки глобального бремени болезни и факторов риска развития назальной обструкции». Как известно, Всемирная организация здравоохранения измеряет глобальное бремя болезней в количестве лет жизни, утраченных в результате инвалидности. Этот показатель сочетает годы жизни, утраченные из-за преждевременной смертности, и годы жизни, утраченные в связи с состояниями здоровья, не отвечающими критериям полного здоровья. Оценка бремени болезни в нашей стране используется достаточно активно, чаще всего для заболеваний, приводящих к смерти. Оценка показателя бремени болезни для заболеваний, сопровождающихся назальной обструкцией, в нашей стране не проводилась, хотя проблема лечения назальной обструкции имеет высокую актуальность. Целью исследования является обсуждение вопросов, связанных с исследованием потерь здоровья населения в результате болезней, вызывающих назальную обструкцию, с использованием методик оценки глобального бремени болезни. В статье проводится обзор причин назальной обструкции, сведений о ее распространенности при разных болезнях и обсуждение расчетов бремени назальной обструкции и возможных подходов к вычислению глобального бремени болезни с учетом современных методологических проблем в этой области.

Ключевые слова: назальная обструкция, инвалидность, интегральные индикаторы здоровья населения, глобальное бремя болезни, GBD, DALY, YLL, YDL

Для цитирования: Павлова С.С., Корнеев А.А., Дворянчиков В.В., Рязанцев С.В., Рязанцева Е.С., Донская О.С. Оценка потерь здоровья населения в результате назальной обструкции на основе концепции глобального бремени болезни: общие подходы и направления исследований. *Медицинский совет*. 2021;(12):138–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-138-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of population health losses due to nasal obstruction based on the concept of the global burden of disease: general approaches and research directions

Svetlana S. Pavlova¹, Aleksei A. Korneenkov¹✉, Vladimir V. Dvorianchikov¹, Sergey V. Ryazantsev¹, professor.ryazantsev@mail.ru, Elizaveta S. Ryazantseva², Olga S. Donskaya³

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

The current impact of disease on society and the health care system is increasingly driven by disability rather than premature mortality. In otorhinolaryngology, there are many diseases that have a high prevalence and cause significant health losses: hearing loss, chronic tonsillitis and pharyngitis, and more. Nasal obstruction is a common symptom in clinical practice. Given the high prevalence of nasal congestion, a significant decline in quality of life, and a significant socio-economic burden in society, this symptom is often key in the treatment of patients with rhinological diseases and a significant factor in assessing the medical need for effective treatment options for this condition. The resolution of the Council of experts of the National Medical Association of Otorhinolaryngologists on problems of nasal obstruction (April 17, 2021, Sochi) states that «it is necessary to conduct a medical and statistical study of public health losses associated with diseases that cause nasal obstruction, using methods for assessing the global burden of the disease and risk factors for the development of nasal obstruction». As you know, the World Health Organization measures the global burden of disease in the number of years of life lost as a result of disability. This indicator combines years of life lost due to premature mortality and years of life lost due to health conditions that do not meet the criteria for full health. The assessment of the disease burden in our country is used quite actively, most often for diseases that lead to death. The assessment of the disease burden indicator for diseases accompanied by nasal obstruction in our country has not been carried out, although the problem of treating nasal obstruction is of high relevance. The aim of the study is to discuss issues related to the study of public health losses due to diseases that cause nasal obstruction, using methods for assessing the global burden of the disease. The article provides an overview of the causes of nasal obstruction, information about its prevalence in various diseases, and discusses the calculation of the burden of nasal obstruction and possible approaches to calculating the global burden of disease, taking into account current methodological problems in this area.

Keywords: nasal obstruction, disability, integral indicators of population health, global burden of disease, GBD, DALY, YLL, YDL

For citation: Pavlova S.S., Korneenkov A.A., Dvorianchikov V.V., Ryazantsev S.V., Ryazantseva E.S., Donskaya O.S. Assessment of population health losses due to nasal obstruction based on the concept of the global burden of disease: general approaches and research directions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-138-145>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, на протяжении последних двух десятилетий произошла резкая трансформация глобального состояния здравоохранения [1]. Продолжительность жизни во всем мире выросла, и население планеты в среднем стало старше. В результате влияние заболеваний на общество и систему здравоохранения все в большей степени определяется инвалидностью, а не преждевременной смертностью. В оториноларингологии имеется множество заболеваний, которые имеют высокую распространенность и вызывают существенные потери здоровья: потерю слуха, хронические тонзиллиты и фарингиты и др. Назальная обструкция, которую можно охарактеризовать как заложенность носа, закупорку, уменьшение воздушного потока, или просто «не дышит нос», – часто встречающийся симптом в клинической практике. Состояния, связанные с заложенностью носа, включают аллергический ринит, полипоз носа, риносинусит, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Заложенность может быть вызвана другими ринологическими состояниями, такими как неаллергический ринит, вирусный или бактериальный ринит и вазомоторный ринит. Заложенность носа не вызывает преждевременную смерть, однако зачастую значительно снижает качество жизни пациентов. Учитывая высокую распространенность заложенности носа, существенное снижение качества жизни и значительное социально-экономическое бремя в обществе, этот симптом часто является ключевым при лечении пациентов с ринологическими заболеваниями и значимым фактором в оцен-

ке медицинской потребности в эффективных вариантах лечения этого состояния.

В резолюции Совета экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов (НМАО) по проблемам назальной обструкции (17 апреля 2021 г., Сочи) указывается, что «необходимо провести медико-статистическое исследование потерь здоровья населения, связанных с болезнями, вызывающими назальную обструкцию, с использованием методик оценки глобального бремени болезни и факторов риска развития назальной обструкции». Как известно, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) измеряет *глобальное бремя болезней* (Global Burden of Disease – GBD) в количестве лет жизни, утраченных в результате инвалидности (Disability-Adjusted Life Year – DALY)¹. Этот показатель сочетает годы жизни, утраченные из-за преждевременной смертности, и годы жизни, утраченные в связи с состояниями здоровья, не отвечающими критериям полного здоровья.

Годы жизни с поправкой на инвалидность, или DALY, – это суммарный показатель общественного здравоохранения, широко используемый для количественной оценки бремени болезней. Согласно философии DALY, каждый человек рождается с определенным количеством лет жизни, потенциально прожитых в оптимальном состоянии здоровья. Люди могут потерять эти годы здоровой жизни из-за болезни и (или) смерти, не достигнув контрольной продолжительности жизни. Такие потери в годах здоровой жизни – именно то, что измеряется метрикой DALY.

¹ ВОЗ. Глобальное бремя болезней. Режим доступа: https://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/rus/.

Например, десять DALY соответствуют десяти потерянным годам здоровой жизни из-за заболеваемости, смертности или того и другого. Таким образом, на популяционном уровне болезни с более сильным воздействием на общественное здоровье будут составлять больше DALY, чем болезни с меньшим воздействием.

Оценка бремени болезни в нашей стране используется достаточно активно, чаще всего для заболеваний, приводящих к смерти [2, 3]. Оценка показателя бремени болезни для заболеваний, сопровождающихся назальной обструкцией, в нашей стране не проводилась, хотя проблема лечения назальной обструкции имеет высокую актуальность.

Целью исследования является обсуждение вопросов, связанных с исследованием потерь здоровья населения в результате болезней, вызывающих назальную обструкцию, с использованием методик оценки глобального бремени болезни.

В статье проводится обзор причин назальной обструкции, сведений о ее распространенности при разных болезнях и обсуждение расчетов бремени назальной обструкции и возможных подходов к вычислению GBD с учетом современных методологических проблем в этой области.

БОЛЕЗНИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НАЗАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

Одним из важнейших условий нормального функционирования респираторного тракта является адекватное носовое дыхание, которое представляет собой активный физиологический процесс. Адекватное прохождение воздушного потока через носовую полость влияет не только на скорость, но и на объем воздушных масс, проходящих через полость носа на вдохе и на выдохе, обеспечивая тем самым поступление в альвеолы воздуха, а также реализует многочисленные риновисцеральные рефлексы [4].

В повседневной клинической практике врач-оториноларинголог ежедневно сталкивается с жалобами пациентов на назальную обструкцию, проявляющуюся заложенностью носа, затруднением носового дыхания, чувством нехватки воздуха.

Этиология носовой обструкции может быть вызвана как структурными анатомическими причинами, так и в ряде случаев обратимыми причинами, такими как аллергические проявления или воспалительные изменения в верхних дыхательных путях.

Обратимая назальная обструкция, как правило, является следствием воспалительных изменений слизистой оболочки полости носа и (или) наличием выделений (вазомоторный ринит, аллергический ринит, острый или хронический риносинусит, медикаментозный ринит).

В свою очередь, относительно постоянная назальная обструкция может быть следствием окклюзии (полипоз носа, инородное тело, ринолит), вариантов анатомического строения полости носа (деформация перегородки носа, конхобуллез, гипертрофия носовых раковин) или

реже новообразованием. В некоторых случаях искаженное сенсорное восприятие также может способствовать ощущению пациентом заложенности носа [5–7].

Назальную обструкцию можно определить как субъективное ощущение пациентом ограничения воздушного потока, проходящего через полость носа. Нарушение функции носового дыхания снижает уровень дыхательной, защитной, обонятельной, резонаторной и рефлекторной функций носа, более того, назальная обструкция оказывает выраженное отрицательное влияние на функциональное состояние различных систем организма и негативно отражается на качестве жизни пациента [8].

Принято считать, что назальная обструкция вносит существенный вклад в патогенез заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей. При этом как острый, так и хронический воспалительные процессы различного генеза, протекающие в слизистой оболочке полости носа, не только нарушают аэродинамику воздушного потока, но и могут отрицательно сказаться на клиренсе дыхательных путей [9]. Сужение просвета полости носа ведет к увеличению аэродинамического сопротивления, обуславливая переход на дыхание через рот. В результате не выполняются необходимые условия для полноценного газообмена в легких. Из-за отсутствия в полости рта функциональных структур вдыхаемый ртом воздух в должной степени не очищается, недостаточно согревается и не увлажняется, тем самым не подготавливается к оптимальному газообмену [10, 11].

Длительно сохраняющееся затруднение носового дыхания является провоцирующим фактором различных заболеваний. Так, например, назальная обструкция может быть рассмотрена в контексте диагностики деформации лицевого скелета и прикуса.

Известно, что значительную роль в развитии СОАС играют патогенетические состояния полости носа, препятствующие дыханию и создающие повышенное сопротивление инспирируемому и экспирируемому воздушным потокам. Стойкое длительное дыхание через рот ведет к деформации лицевого скелета, в частности твердого неба и мягкотканых образований ротоглотки, что в свою очередь провоцирует изменения архитектоники небно-глоточного комплекса, что приводит к созданию условий для развития храпа. Поэтому нарушения дыхания во время сна являются серьезной причиной метаболических нарушений и нарушений сердечно-сосудистой системы.

Ряд исследований подтвердил, что аллергический ринит, сопровождающийся симптомами назальной обструкции, является общемировой проблемой. В ходе перекрестного популяционного обследования 9 646 взрослых европейцев около 40% испытуемых сообщили о симптомах заложенности носа и были направлены на дальнейшее клиническое обследование [12]. Распространенность клинически подтвержденного аллергического ринита среди населения в целом в ходе этого обследования колебалась от 17% в Италии до 29% в Бельгии, при этом общая оценочная распространенность составила 23% для всех обследованных стран.

В своем проявлении назальная обструкция не ограничивается только аллергическим ринитом и является симптомом других заболеваний – таких, как острый или хронический риносинусит [13, 14].

За последнее десятилетие заболеваемость увеличилась в 3 раза, а количество госпитализаций по поводу острых или обострения хронических форм риносинусита, а также осложнений, вызванных данной патологией, ежегодно возрастает на 1,5–2%. По данным разных авторов, в той или иной форме данной патологией страдают от 5 до 15% взрослого населения и около 5% детской популяции [15–17].

По данным О.А. Иванченко и А.С. Лопатина, распространенность хронического риносинусита (ХРС) в мире достаточно высока и составляет от 11 до 27%. У женщин заболевание регистрируется в полтора раза чаще, чем у мужчин, и заболеваемость увеличивается с возрастом. Согласно данным опроса, в российской популяции (3 000 анкет) число лиц, отмечавших симптомы риносинусита, сопровождающиеся назальной обструкцией в течение не менее трех месяцев в году, составляет около 35% [18].

По данным П.А. Шамкиной и др., представленным в результате эпидемиологического исследования, в структуре регистрируемой в РФ лор-заболеваемости показатель распространенности ХРС варьируется в широком диапазоне в зависимости от региона проживания пациентов и колеблется в пределах от 1,42 до 35%, а также возраста пациентов и объема выборки. По данным статистической обработки, приведенной в данном исследовании, средний показатель распространенности ХРС в мире составил $11,61 \pm 5,47\%$ с разбросом от минимального показателя – 1,01% до максимального – 57,6% [19].

В дополнение к аллергическому риниту и риносинуситу назальная обструкция является основным симптомом полипоза носа [20]. Полипоз, как правило, является двусторонним процессом и провоцируется ХРС. В исследовании 109 испанских пациентов с полипозом носа назальная обструкция чаще всего определялась пациентами как наиболее тяжелый симптом [21]. Распространенность полипозного риносинусита (ПРС), сопровождающегося назальной обструкцией как одной из форм ХРС, в результатах различных исследований также варьируется в широких пределах. По данным, основанным на обращаемости за медицинской помощью, заболеваемость ПРС составляет сотые доли процента, а прицельные диспансерные осмотры выявляют это заболевание в 1,02% случаев [22]. Однако эти статистические данные, вероятно, недооценивают истинную заболеваемость, поскольку, по оценкам, 20% людей, страдающих этим заболеванием, могут не обращаться за медицинской помощью. Реальная распространенность ПРС с учетом субклинических форм значительно выше. По данным литературы, в России полипозным риносинуситом страдают более 1,5 млн чел. В США этот показатель достигает 30–35 млн чел. Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситам и назальным полипам, данная нозология зарегистрирована у 4,5% населения ЕС [23].

Адекватное носовое дыхание во многом зависит от состояния внутриносовой архитектуры, нарушение которой может являться предрасполагающим фактором для развития назальной обструкции. Среди причин нарушения архитектуры полости носа можно отметить деформацию перегородки носа, конхобуллез, гипертрофию нижних носовых раковин, а также дисфункцию носового клапана.

По данным анализа 196 компьютерных томограмм околоносовых пазух, проведенных группой испанских исследователей у пациентов, предъявлявших жалобы на назальную обструкцию при воспалительных заболеваниях полости носа или затрудненном носовом дыхании, буллезная раковина была выявлена у 28,06% пациентов: односторонняя – у 13,26%, двусторонняя – у 14,79% соответственно [24].

Согласно исследованию Ю.Ю. Русецкого и др., целью которого было изучение дисфункции носового клапана в общей популяции и среди контингента людей с носовой непроходимостью, первичным скрининговым тестом (графическим тестом Коттла) для выявления дисфункции носового клапана были установлены значительная распространенность дисфункции носового клапана в популяции (15,8%) и ее значительный вклад в формирование носовой непроходимости (56% в сочетании с другими факторами и 5% – как изолированная патология) [25].

Заболеваемость злокачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух по некоторым данным в Российской Федерации составляет 0,65 в расчете на 100 тыс. населения, не отличается от европейского показателя, но выше мирового уровня: 0,45 на 100 тыс. населения. По данным М.Ю. Верещагина и др., отмечается рост заболеваемости злокачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух в России в период с 2002 по 2007 г.: у мужчин – на 5,2%, у женщин – на 19,9%. Абсолютное большинство пациентов (90%) поступают на лечение с III или IV стадиями заболеваний. Ранняя диагностика злокачественных новообразований затруднена сходством начальных проявлений злокачественного опухолевого процесса с доброкачественными опухолями, воспалительными и другими патологическими процессами, протекающим в полости носа. Тенденции к снижению показателя запущенности злокачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух не наблюдается [26].

Далее приводим общую схему болезней, сопровождающихся развитием назальной обструкции (рис.).

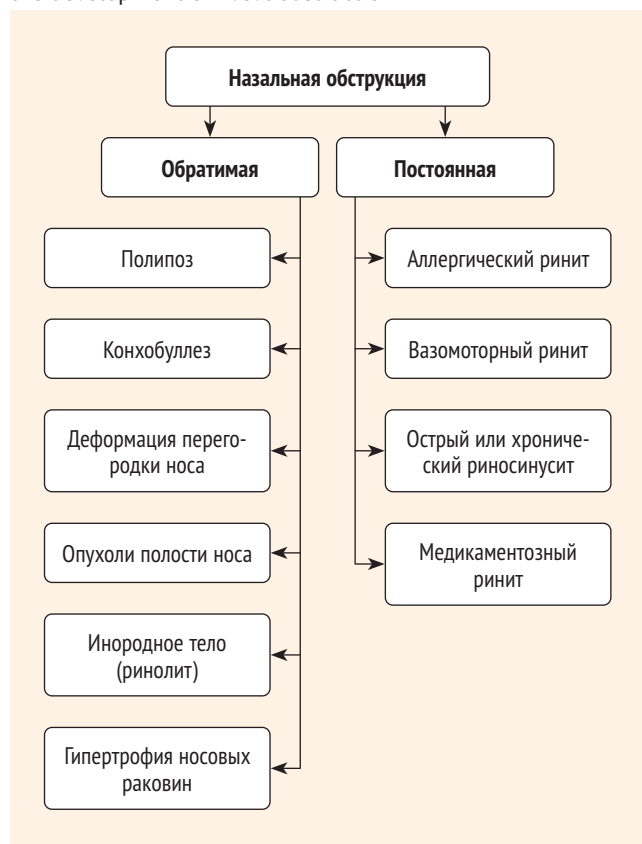
ОБЗОР РАСЧЕТОВ DALY

DALY состоят из *лет, прожитых с инвалидностью* (Years of Healthy Life Lost Due to Disability – YLD), и *лет жизни, потерянных из-за преждевременной смертности* (Years of Life Lost – YLL). YLD, составляющая DALY, рассчитывается следующим образом:

$YLD = \text{Количество случаев} \times \text{продолжительность до ремиссии или смерти} \times \text{вес инвалидности (DW)} (1)$

● **Рисунок.** Общая схема болезней, сопровождающихся развитием назальной обструкции

● **Figure.** General scheme of diseases accompanied by the development of nasal obstruction



Веса инвалидности (Disability Weights – DW) являются важным компонентом расчета DALY, поскольку они переводят заболеваемость в потерянные годы здоровой жизни. DW масштабируются от нуля (идеальное здоровье) к единице (наихудшее возможное состояние здоровья). Жизнь человека в течение 10 лет с DW 0,10 в концепции DALY соответствует 5 годам с DW 0,20, что в обоих случаях соответствует потере одного полного года здоровой жизни.

YLL, составляющая смертности в DALY, рассчитывается следующим образом:

$YLL = \text{Количество смертей} \times \text{ожидаемая продолжительность жизни в возрасте смерти (2)}$

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении вычисляется в статистических исследованиях. В итоге DALY – это сумма YLD и YLL:

$$DALY = YLD + YLL \quad (3)$$

В популяционных исследованиях GBD средние значения DALY рассчитываются для конкретных возрастных и половых страт популяции на основе общего числа случаев и смертей в каждой стране, а также средней продолжительности, возраста начала заболевания и возраста смерти в каждой стране. Итоговые данные по популяции получаются путем суммирования показателей DALY разных страт.

Весовые коэффициенты инвалидности обычно рассчитываются на основе когортных исследований путем опроса пациентов с соответствующими болезнями. Так, в таблице представлены весовые коэффициенты инва-

лидности некоторых оториноларингологических заболеваний, полученные в исследовании глобального бремени болезней 2019 г. для 204 стран и территорий, а также отдельных регионов [27].

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЫЧИСЛЕНИЯ DALY И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

В 2010 г. Правительством Российской Федерации было принято решение об организации мониторинга потерь здоровья из-за преждевременной смертности, инвалидности и заболеваемости населения², что предполагает адаптацию методологии определения бремени болезней для применения в нашей стране. Российские исследователи подчеркивают, что ни в Росстате, ни в Министерстве здравоохранения России не имеется данных о заболеваемости населения, удовлетворяющих всем критериям для расчета показателей DALY [28], хотя попытки осуществить такие расчеты предпринимались неоднократно.

Назальная обструкция является не самостоятельным заболеванием, а следствием ряда болезней, для которых могут быть рассчитаны DALY. Для назальной обструкции компонент YLL в DALY вносит практически нулевой вклад, при том что расчет компонента YLD достаточно сложен и должен учитывать множество разнообразных факторов. В настоящее время в условиях цифровизации здравоохранения ее достижения вполне возможно использовать для получения наиболее точных и обоснованных значений YLD и DALY в целом.

Ниже представлены возможные пути улучшения точности расчета GBD для назальной обструкции и приводящих к ней болезней.

1. Чтобы вычислить потерю здоровья в результате назальной обструкции, недостаточно только лишь сведений о ее инцидентности и превалентности. GBD для назальной обструкции целесообразно оценивать на основе построения индивидуальной траектории здоровья человека с этим состоянием с учетом изменений выраженности симптомов, формы болезни, ее тяжести и т. д. во времени (в течении жизни).

2. Часто исследователи указывают на то, что DALY необходимо измерять как недостаток желаемого состояния здоровья, а не как инвалидность (или нетрудоспособность) в том смысле, в каком этот термин используется в практике общественного здравоохранения [29]. Зарегистрированные в специализированных базах данных (например, в фондах социального страхования из листов нетрудоспособности) сведения об инвалидизации, нетрудоспособности населения от заболеваний, приводящих к назальной обструкции, могут значительно отличаться от субъективных оценок потерь здоровья. Поэтому в оценке бремени болезни необходима информация, получаемая непосредственно от пациентов в ходе анкетирования, опроса о степени ограничений в их функционировании, физической актив-

² Постановление Правительства Российской Федерации от 27 ноября 2010 г. № 946 г. Москва «Об организации в Российской Федерации системы федеральных статистических наблюдений по социально-демографическим проблемам и мониторинга экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения», п. 5. Режим доступа: <https://www.rg.ru/2010/12/08/polozhenie-dok.html>.

● **Таблица.** Исследование глобального бремени болезней за 2019 г.: весовые коэффициенты инвалидности для болезней и состояний в оториноларингологии

● **Table.** GBD Study 2019: disability weights for diseases and conditions in otorhinolaryngology

Состояние, являющееся следствием перенесенного ранее заболевания или травмы	Наименование состояния здоровья	Описание состояния здоровья	Вес инвалидности
Острая инфекция верхних дыхательных путей в легкой форме	Инфекционное заболевание, острый эпизод, легкая форма	Субфебрилитет, легкое общее недомогание, нет нарушения в повседневной деятельности	0,006 (0,002–0,012)
Острая инфекция верхних дыхательных путей средней степени тяжести	Инфекционное заболевание, острый эпизод, средняя степень тяжести	Фебрильная температура, ломота в теле, слабость, затруднение повседневной деятельности	0,051 (0,032–0,074)
Острый средний отит	Боль в ушах	Боль в ухе, незначительные затруднения повседневной деятельности	0,013 (0,007–0,024)
Инфекционные осложнения, вызванные хроническим средним отитом	Боль в ушах	Боль в ухе, некоторые трудности в повседневной деятельности	0,013 (0,007–0,024)
Умеренное снижение слухового порога в результате течения хронического среднего отита	Умеренная потеря слуха	Незначительное снижение порога слуха, трудности с пониманием другого человека, разговаривающего в шумном месте (например, на городской улице)	0,01 (0,004–0,019)
Выраженное снижение слухового порога в результате течения хронического среднего отита	Выраженная потеря слуха	Выраженное снижение порога слуха, трудности с пониманием другого человека, разговаривающего в шумном месте (например, на городской улице), и трудности с пониманием другого человека, говорящего даже в тихом месте или по телефону	0,027 (0,015–0,042)
Умеренное снижение слухового порога, сопровождающееся ушным шумом, в результате течения хронического среднего отита	Умеренная потеря слуха, ушной шум	Выраженное снижение порога слуха, трудности с пониманием другого человека, говорящего в шумном месте (например, на городской улице), иногда сопровождающиеся ушным шумом	0,021 (0,012–0,036)
Выраженное снижение слухового порога, сопровождающееся ушным шумом, в результате течения хронического среднего отита	Выраженная потеря слуха, ушной шум	Выраженное снижение порога слуха, трудности с пониманием другого человека, разговаривающего в шумном месте (например, на городской улице), и трудности с пониманием другого человека, говорящего даже в тихом месте или по телефону, продолжительный ушной шум (более 5 мин) почти каждый день	0,074 (0,049–0,107)

ности, социальном участии, обычной повседневной деятельности, связанных с назальной обструкцией.

3. Упростить вычисления DALY без существенной потери точности можно, вероятно, используя типизацию изменения здоровья при назальной обструкции. Необходимо определить, каковы типичные потери здоровья от разных причин назальной обструкции, как на них влияют различные факторы. Уместно использовать различные виды анализа влияния этих факторов во времени и пространстве, включая, например, пространственный анализ потерь человеческого здоровья на определенной территории: города, области, субъекта РФ [30].

4. Усложнение моделей расчета DALY, введение новых допущений и предположений увеличивают суммарную ошибку оценки этого показателя. Прозрачность вычислений, предоставление разных расчетов с разными коэффициентами улучшают сопоставимость результатов. Переход от суммарных оценок DALY для всей популяции на основе инцидентности и превалентности интересующей болезни к моделированию здоровья отдельных индивидуумов популяции, факторов GBR и пр. (в идеале – использование данных из соответствующих регистров реальной популяции) с последующим расчетом DALY требует много исходных данных и вычислительных мощностей. Однако без этого невозможно получение точных значений показателей, характеризующих GBD.

5. Как известно, стратегия исследования GBD включает 18 отдельных, но взаимосвязанных компонентов, которые необходимо учитывать согласно принятым методам, как это, например, представлено в региональном издании для Европы и Центральной Азии Института по измерению показателей здоровья и оценке состояния глобального бремени болезни [1]. Чтобы добиться необходимой точности вычислений, все эти компоненты должны быть изучены и использованы в соответствующих расчетах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом задача расчетов GBD для назальной обструкции имеет реальные возможности для ее решения. Необходимо отметить, что вычисление достаточно абстрактных показателей GBD для назальной обструкции имеет вполне практическое приложение, связанное с планированием использования ресурсов здравоохранения, разработкой программ по внедрению новых медицинских технологий для страдающих назальной обструкцией и эффективному использованию служб здравоохранения для лечения этого состояния.



Поступила / Received 15.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2021
Принята в печать / Accepted 22.06.2021

Список литературы

1. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья, Сеть человеческого развития, Всемирный банк. *Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease): порождение доказательств направленные политики – региональное издание для Европы и Центральной Азии*. Сизл: IHME; 2013. 70 с. Режим доступа: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_EuropeCentralAsia/IHME_GBD_WorldBank_EuropeCentralAsia_FullReport_RUSSIAN.pdf.
2. Ермаков С.П., Царьков А.О., Антоноук В.В. *Оценка тенденций и общая характеристика показателей глобального бремени болезней Российского населения за 1965–2002 гг. (предварительные результаты)*. М.: ЦНИИОИЗ; 2004. 96 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19530267>.
3. Мосейко Е.Е. Оценка социальных и экономических потерь российского общества вследствие низкого уровня накопления капитала здоровья: методика QALY/DALY. *Управление экономическими системами: электронный научный журнал*. 2013;(5):34. Режим доступа: <https://volsu.ru/download.php?id=000027775-1.pdf>.
4. Черных Н.М. Функциональная диагностика степени нарушения носового дыхания. *Российская оториноларингология*. 2011;(1):146–148. Режим доступа: https://entru.org/files/preview/2011/01/j_rus_LOR_1_2011.pdf.
5. Isaac A., Major M., Witmans M., Alrajhi Y., Flores-Mir C., Major P. et al. Correlations between Acoustic Rhinometry, Subjective Symptoms, and Endoscopic Findings in Symptomatic Children with Nasal Obstruction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(6):550–555. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.0468>.
6. Bush R.K. Etiopathogenesis and Management of Perennial Allergic Rhinitis: A State-of-the-Art Review. *Treat Respir Med*. 2004;3(1):45–57. <https://doi.org/10.2165/00151829-200403010-00006>.
7. Skoner D.P. Allergic Rhinitis: Definition, Epidemiology, Pathophysiology, Detection, and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S2–S28. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115569>.
8. Рязанцев С.В., Павлова С.С. Затрудненное носовое дыхание в практике оториноларинголога: чем помочь? *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):107–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>.
9. Лопатин А.С. *Ринит. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 424 с. Режим доступа: <http://www.geotar.ru/lots/Q0112514.html>.
10. Морозова С.В., Митюк А.М. Физиологические и клинические аспекты носового дыхания. *РМЖ*. 2011;(23):1405. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Fiziologicheskie_i_klinicheskie_aspekty_nosovogo_dyhaniya/.
11. Ходзицкая В.К., Ходзицкая С.В., Назальная обструкция: некоторые аспекты морфологии, этиопатогенеза, клиники и лечения. *Український медичний часопис*. 2012;(87):111–113. Режим доступа: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2012/02/2888.pdf?upload=1>.
12. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and Rate of Diagnosis of Allergic Rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758–764. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00013904>.
13. Ferrand P.A., Mercier C.H., Jankowski R., Giroud C., Pasquier C., Touron D. et al. Acute Sinusitis in Adults. Management by General Practitioners. *Presse Med*. 2001;30(21):1049–1054. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11471276/>.
14. Pessey J.J., Reitz C., Los F. Acute Rhinosinusitis in the Adult: National Survey of General Practice Management. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2000;121(4):237–241. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11233706/>.
15. Никифорова Г.Н., Свиштушкин В.М. Алгоритм использования фитопрепаратов в лечении риносинуситов. *РМЖ*. 2014;(9):650. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Algoritim_ispolzovaniya_fitopreparatov_v_lechenii_rinosinusitov/.
16. Лопатин А.С., Гамов В.П. *Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения*. М.: МИА; 2011. 72 с.
17. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б. Основные принципы иммунокорригирующей терапии в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(4):7–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11567319>.
18. Иванченко О.А., Лопатин А.С. Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(2):91–96. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-46682012222>.
19. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шнайдер Н.А., Гайдуков С.С., Шарданов З.Н. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3):188. <https://doi.org/10.17513/spno.28891>.
20. Newton J.R., Ah-See K.W. A Review of Nasal Polyposis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):507–512. <https://doi.org/10.2147/tcrms.2379>.
21. Alobid I., Benítez P., Bernal-Sprekelsen M., Roca J., Alonso J., Picado C., Mullol J. Nasal Polyposis and Its Impact on Quality of Life: Comparison between the Effects of Medical and Surgical Treatments. *Allergy*. 2005;60(4):452–458. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00725.x>.
22. Лопатин А.С. *Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа*. М.: Литтерра; 2011. 816 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090326.html>.
23. Рязанцев С.В., Будковая М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017;(1):54–59. <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>.
24. Calvo-Henríquez C., Mota-Rojas X., Ruano-Ravina A., Martínez-Capoccioni G., Lattomus J.R., Ah-See K.W. A Review of Nasal Polyposis. A Radiological Study and a New Classification. *Acta Otorinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2019;70(3):145–150. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2018.03.005>.
25. Русецкий Ю.Ю., Соболев В.П., Лопатин А.С., Аширов Р.Н., Сергеева Н.В. Особенности структуры и распространенности дисфункции носового клапана в общей популяции и среди пациентов с назальной обструкцией. *Российская ринология*. 2013;(5):10–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22629465>.
26. Верещагин М.Ю., Минкин А.У. Полипозный риносинусит. *Экология человека*. 2012;(8):54–58. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2012-8-54-58>.
27. Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights*. Seattle: IHME; 2020. <https://doi.org/10.6069/1W19-VX76>.
28. Сабгайда Т.П., Протасова Н.П., Артюхов И.П. Адаптация расчета DALY для анализа потерь здоровья населения вследствие сердечно-сосудистых болезней, не приводящих к смертельному исходу. *Социальные аспекты здоровья населения. Электронный научный журнал*. 2015;(41):1–19. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/643/30/lang.ru/>.
29. Grosse S.D., Lollar D.J., Campbell V.A., Chamie M. Disability and Disability-Adjusted Life Years: Not the Same. *Public Health Rep*. 2009;124(2):197–202. <https://doi.org/10.1177/003335490912400206>.
30. Корнеев А.А., Рязанцев С.В., Фанта И.В., Вяземская Е.Э., Левин С.В., Левина Е.А. Пространственный анализ данных в эпидемиологии сенсоневральной тугоухости. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):13–20. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-13-20>.

References

1. Institute for Health Metrics and Evaluation, Human Development Network, The World Bank. *The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy – Europe and Central Asia Regional Edition*. Seattle: IHME; 2013. 70 p. (In Russ.) Available at: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_EuropeCentralAsia/IHME_GBD_WorldBank_EuropeCentralAsia_FullReport_RUSSIAN.pdf.
2. Ermakov S.P., Tsarkov A.O., Antonyuk V.V. *Assessment of Trends and General Characteristics of Indicators of the Global Burden of Disease in the Russian Population for 1965–2002 (Preliminary Results)*. Moscow: TsNII OIZ; 2004. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19530267>.
3. Moseiko E.E. Estimation of Social and Economic Losses of the Russian Society Owing to Low Level of Accumulation of the Health Capital: QALY/DALY Technique. *Upravleniye ekonomicheskimi sistemami: elektronnyy nauchnyy zhurnal = Management of Economic Systems: Electronic Scientific Journal*. 2013;(5):34. (In Russ.) Available at: <https://volsu.ru/download.php?id=000027775-1.pdf>.
4. Chernich N.M. The Functional Diagnostic of Degree of Obstructed Nasal Breathing. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2011;(1):146–148. (In Russ.) Available at: https://entru.org/files/preview/2011/01/j_rus_LOR_1_2011.pdf.
5. Isaac A., Major M., Witmans M., Alrajhi Y., Flores-Mir C., Major P. et al. Correlations between Acoustic Rhinometry, Subjective Symptoms, and Endoscopic Findings in Symptomatic Children with Nasal Obstruction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(6):550–555. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.0468>.
6. Bush R.K. Etiopathogenesis and Management of Perennial Allergic Rhinitis: A State-of-the-Art Review. *Treat Respir Med*. 2004;3(1):45–57. <https://doi.org/10.2165/00151829-200403010-00006>.
7. Skoner D.P. Allergic Rhinitis: Definition, Epidemiology, Pathophysiology, Detection, and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S2–S28. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115569>.
8. Ryzantsev S.V., Pavlova S.S. Difficult Nasal Breathing in the ENT-Practice: How to Help? *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(2):107–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>.
9. Lopatin A.S. *Rhinitis. Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 424 p. (In Russ.) Available at: <http://www.geotar.ru/lots/Q0112514.html>.
10. Morozova S.V., Mityuk A.M. Physiological and Clinical Aspects of Nasal Breathing. *RMZh = RMJ*. 2011;(23):1405. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Fiziologicheskie_i_klinicheskie_aspekty_nosovogo_dyhaniya/.

11. Khodzitskaya V.K., Khodzitskaya S.V., Nasal Obstruction: Some Aspects of Morphology, Etiopathogenesis, Clinical Picture and Treatment. *Ukrainskiy medichniy chasopis = Ukrainian Medical Journal*. 2012;(87):111–113. (In Russ.) Available at: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2012/02/2888.pdf?upload=1>.
12. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and Rate of Diagnosis of Allergic Rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758–764. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00013904>.
13. Ferrand P.A., Mercier C.H., Jankowski R., Giroud C., Pasquier C., Touron D. et al. Acute Sinusitis in Adults. Management by General Practitioners. *Presse Med*. 2001;30(21):1049–1054. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11471276/>.
14. Pessey J.J., Reitz C., Los F. Acute Rhinosinusitis in the Adult: National Survey of General Practice Management. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2000;121(4):237–241. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11233706/>.
15. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M. Algorithm for the Use of Phytopreparations in the Treatment of Rhinosinusitis. *RMZh = RMJ*. 2014;(9):650. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Algoritim_ispolzovaniya_fitopreparatov_v_lechenii_rinosinitov/.
16. Lopatin A.S., Gamov V.P. *Acute and Chronic Rhinosinusitis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Treatment Principles*. Moscow: MIA; 2011. 72 p. (In Russ.).
17. Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Katinas E.B. Basic Principles of Immunocorrective Therapy in Otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008;(4):7–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11567319>.
18. Ivanchenko O.A., Lopatin A.S. Chronic Rhinosinusitis: Epidemiology, Classification, Etiology, Pathogenesis. A Modern View of the Problem. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;(2):91–96. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-46682012222>.
19. Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Schneider N.A., Gaidukov S.S., Shardanov Z.N. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2019;(3):188. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.28891>.
20. Newton J.R., Ah-See K.W. A Review of Nasal Polyposis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):507–512. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s2379>.
21. Alobod I., Benítez P., Bernal-Sprekelsen M., Roca J., Alonso J., Picado C., Mullol J. Nasal Polyposis and Its Impact on Quality of Life: Comparison between the Effects of Medical and Surgical Treatments. *Allergy*. 2005;60(4):452–458. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00725.x>.
22. Lopatin A.S. *Rational Pharmacotherapy of Diseases of the Ear, Nose and Throat*. Moscow: Litterra; 2011. 816 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090326.html>.
23. Riazantsev S.V., Budkovaya M.A. Current View of the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2017;(1):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosri-no201725154-59>.
24. Calvo-Henriquez C., Mota-Rojas X., Ruano-Ravina A., Martinez-Capoccioni G., Lattomus K., Martin-Martin C. Concha Bullosa. A Radiological Study and a New Classification. *Acta Otorinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2019;70(3):145–150. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2018.03.003>.
25. Rusetsky Yu.Yu., Sobolev V.P., Lopatin A.S., Ashirov R.N., Sergeeva N.V. Features of the Structure and Prevalence of Nasal Valve Dysfunction in the General Population and among Patients with Nasal Obstruction. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2013;(3):10–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22629465>.
26. Vereshchagin M.Yu., Minkin A.U. Polypoid Rhinosinusitis. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2012;(8):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2012-8-54-58>.
27. Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights*. Seattle: IHME; 2020. <https://doi.org/10.6069/1W19-VX76>.
28. Sabgaida T.P., Protasova N.P., Artyukhov I.P. Adaptation of the DALY Calculation to Analyze the Loss of Public Health due to Non-Fatal Cardiovascular Diseases. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya. Elektronnyy nauchnyy zhurnal = Social Aspects of Population Health. Electronic Scientific Journal*. 2015;(41):1–19. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/643/30/lang.ru/>.
29. Grosse S.D., Lollar D.J., Campbell V.A., Chamie M. Disability and Disability-Adjusted Life Years: Not the Same. *Public Health Rep*. 2009;124(2):197–202. <https://doi.org/10.1177/003335490912400206>.
30. Korneenkova A.A., Ryazantsev S.V., Fanta I.V., Vyazemskaya E.E., Levin S.V., Levina E.A. Spatial Data Analysis in the Epidemiology of Sensorineural Hearing Loss. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(4):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-13-20>.

Информация об авторах:

Павлова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник организационно-методического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID: 0000-0001-9976-3830; s-ultraviolet@mail.ru

Корнеенков Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией информатики и статистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID: 0000-0001-5870-8042; korneenkov@gmail.com

Дворянчиков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID: 0000-0002-0925-7596; 3162256@mail.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID: 0000-0001-1710-3092; professor.ryazantsev@mail.ru

Рязанцева Елизавета Сергеевна, ординатор кафедры ортодонтии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; lisa-banan@mail.ru

Донская Ольга Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-3477-2987; olia.kafedra.psz@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Pavlova, Junior Researcher of the Organizational and Methodological Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; ORCID: 0000-0001-9976-3830; s-ultraviolet@mail.ru

Aleksei A. Korneenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Informatics and Statistics, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; ORCID: 0000-0001-5870-8042; korneenkov@gmail.com

Vladimir V. Dvorianchikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; ORCID: 0000-0002-0925-7596; 3162256@mail.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Coordination Work, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; ORCID: 0000-0003-1710-3092; professor.ryazantsev@mail.ru

Elizaveta S. Ryazantseva, Clinical Resident, Department of Orthodontics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; lisa-banan@mail.ru

Olga S. Donskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propedeutics of Dental Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-3477-2987; olia.kafedra.psz@yandex.ru

Коморбидный больной хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: возможности ранней диагностики легочной гипертензии в амбулаторных условиях

Д.Н. Калашник^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2914-8570, darunika@rambler.ru

И.С. Корольчук¹✉, ORCID: 0000-0002-8945-5399, ir.korolchuk@yandex.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 350072, Россия, Краснодар, ул. Московская, д. 96

Резюме

Введение. Коморбидный пациент с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеет неблагоприятный прогноз вследствие раннего развития легочной гипертензии (ЛГ). В исследовании изучалась возможность выявления ЛГ с использованием стратегии активной ее верификации у амбулаторных пациентов с ХОБЛ и стабильной стенокардией.

Цель. Оценить частоту ЛГ у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести течения в сочетании с ИБС и возможность использования эхокардиографического критерия «площадь правого предсердия» для доказательства ЛГ.

Материалы и методы. В исследование включены 52 амбулаторных пациента со средним возрастом $62,8 \pm 8,14$ года. Проводилась комплексная оценка шкалы одышки Борга, эхокардиографии, пульсоксиметрии в покое и после теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ). Подвергнуты сравнительному анализу 2 группы пациентов в зависимости от развития ЛГ после Т6МХ.

Результаты и обсуждение. Показано, что у пациентов с ХОБЛ (GOLD I-II) и стенокардией исходно ЛГ выявлялась в 3,3% случаев, а после Т6МХ у 63,3% больных. В данной группе после Т6МХ определялось повышение давления в легочной артерии с $18,5 \pm 10,6$ мм рт. ст. до $41,2 \pm 12,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). После физической нагрузки с повышением давления в легочной артерии отмечалось достоверное увеличение площади правого предсердия. Только у 1/3 больных с ЛГ определялась гипоксемия после Т6МХ.

Выводы. Проба Т6МХ дает возможность выявить ЛГ более чем у половины больных ХОБЛ (GOLD I-II) и ИБС в условиях поликлиники. Увеличение площади правого предсердия по данным эхокардиографии, наряду с другими показателями морфофункциональных изменений правых отделов сердца, может быть дополнительным диагностическим критерием ЛГ у коморбидных пациентов ХОБЛ и ИБС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, стенокардия, коморбидность, легочная гипертензия, эхокардиография, правое предсердие

Для цитирования: Калашник Д.Н., Корольчук И.С. Коморбидный больной хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: возможности ранней диагностики легочной гипертензии в амбулаторных условиях. *Медицинский совет.* 2021;(12):146–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-146-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid patient with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: opportunities for early diagnosis of pulmonary hypertension in outpatient settings

Daria N. Kalashnik^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2914-8570, darunika@rambler.ru

Irina S. Korolchuk¹✉, ORCID: 0000-0002-8945-5399, ir.korolchuk@yandex.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Clinical Hospital Russian Railways-Medicine; 96, Moskovskaya St., Krasnodar, 350072, Russia

Abstract

Introduction. A comorbid patient with the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with cardiovascular diseases (CHD) has a poor prognosis due to the early progression of the pulmonary hypertension (PH). The study surveyed an opportunity of the PH detection using an active PH verification strategy in outpatients with COPD and stable angina pectoris.

Goal. To evaluate the frequency of PH in patients with mild and moderate COPD in combination with CHD and the possibility of using the echocardiographic criterion «right atrial area» to prove PH.

Materials and methods. The study included 52 outpatient patients with an average age of 62.8 ± 8.14 years. A comprehensive assessment of the Borg dyspnea scale, echocardiography, pulse oximetry at rest and after the 6-minute walk test (6MWT) were carried out. Two groups of patients were compared depending on the development of PH after T6MX.

Results and discussion. It was shown that in patients with COPD (GOLD I-II) and angina pectoris, PH was initially detected in 3.3% of cases, and after the 6MWT in 63.3% of patients. In this group, after T6MX, an increase in pulmonary artery pressure was determined from 18.5 ± 10.6 mmHg to 41.2 ± 12.5 mmHg ($p < 0.05$). After physical activity with increased pressure in the pulmonary artery, there was a significant increase in the area of the right atrium. Only 1/3 of patients with PH had hypoxemia after the 6MWT.

Conclusions. The T6M test makes it possible to detect PH in more than half of patients with COPD (GOLD I-II) and CHD in an outpatient setting. An enlargement in the area of the right atrium according to echocardiography, along with the other indicators of morphological and functional changes in the right heart, can be an additional diagnostic criterion for PH in comorbid patients with COPD and cardiovascular diseases.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, angina pectoris, comorbidity, pulmonary hypertension, echocardiography, right atrium

For citation: Kalashnik D.N., Korolchuk I.S. Comorbid patient with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: opportunities for early diagnosis of pulmonary hypertension in outpatient settings. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-146-153>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ряда научных исследований, лидирующей сердечно-сосудистой патологией у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее часто встречающаяся форма – стенокардия [1, 2]. Распространенность данной коморбидной патологии составляет 20–22%, тогда как у лиц обоего пола в общей популяции стенокардия выявляется примерно в 9% случаев [3, 4]. Пациент с ХОБЛ и ИБС является прогностически неблагоприятным, т.к. данное сочетание болезней рассматривается с позиций существования между ними тесных патофизиологических связей, приводящих к взаимному отягощению [5, 6]. У больных ХОБЛ с ИБС при незначительном стаже заболеваний уже определяются признаки функциональных изменений правых и левых отделов сердца, что приводит к ухудшению клинического течения ХОБЛ, усугублению нарушений вентиляции, усилению ремоделирования правого и левого желудочков [7, 8], а развитие легочной гипертензии (ЛГ) в значительной степени обуславливает плохой прогноз коморбидной синтропии, поэтому своевременное выявление ЛГ и ее лечение – одна из труднейших, но крайне важных задач, стоящих перед кардиологом, терапевтом, врачом общей практики [9–11].

ЛГ констатируют, когда среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) равно или превышает 25 мм рт. ст. при исследовании пациента в покое по данным катетеризации полостей сердца [12]. Согласно существующей современной классификации, ЛГ, развившуюся вследствие патологии легких и/или гипоксемии, относят к 3-й группе, а по гемодинамической классификации характеризуют как прекапиллярную [13].

По данным некоторых авторов, распространенность ЛГ при изолированной ХОБЛ колеблется от 20 до 63% [14, 15]. Эти сведения не противоречат результатам исследований A. Chaouat et al. [16], где ЛГ была выявлена у 35–66% тяжелых больных ХОБЛ. Вместе с тем эпидемиология ЛГ групп 2–3 (вследствие патологии левых отделов сердца и патологии легких и/или гипоксии) остается недостаточно

изученной проблемой, хотя в практике встречается часто. Так, А.М. Кириллов в 2015 г. выявил у коморбидных больных с ХОБЛ и ИБС максимальные уровни ЛГ, по сравнению с изолированной ХОБЛ, и очень сильную корреляцию как со спирометрическими показателями, так и с размерами правого желудочка и подтвердил склонность этого отдела сердца при перегрузке в большей степени к дилатации, чем к гипертрофии [17]. Как показывает литературный поиск, при вышеуказанной коморбидности происходит более сложная перестройка камер сердца, и по мере прогрессирования ХОБЛ размер правого желудочка увеличивается, несколько опережая при этом процессы ремоделирования легочной артерии и развития легочной гипертензии, а наиболее ранними изменениями сердца, регистрируемыми у больных ХОБЛ при эхокардиографии (ЭхоКГ), является небольшая относительная дилатация правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия (ПП) [18, 19]. Это же подтвердили В.В. Гайнитдинова с соавт. в 2016 г., доказывая, что ИБС, безусловно, отягощает течение ХОБЛ, усиливает ремоделирование правых отделов сердца, диастолическую дисфункцию правого и левого желудочков. Ими выявлены изменения конечно-диастолического размера ПП и установлены корреляции между размерами ПП и ПЖ с уровнем СрДЛА [20]. В рекомендациях ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. есть указания на необходимость использования на практике не только СрДЛА на основе вычисления пиковой скорости трикуспидальной регургитации, в т.ч. и методом контрастирования, но и другие параметры ЭхоКГ, которые могут вызвать или усилить подозрение на ЛГ независимо от скорости трикуспидальной регургитации [13]. Несмотря на то что исследований, посвященных количественной оценке размеров ПП, проведено немного, по мнению экспертов в области эхокардиографии, площадь правого предсердия может стать одним из оценочных критериев диагностики ЛГ [21]. Вышеизложенное в части недостаточности сведений о распространенности ЛГ у коморбидных больных с нетяжелой ХОБЛ в сочетании с ИБС и возможности ее раннего активного выявления послужило поводом для настоящего исследования.

Цель исследования: оценить частоту ЛГ у коморбидных больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести течения в сочетании с ИБС и возможность использования эхокардиографического критерия «площадь ПП» для доказательства ЛГ у данного контингента больных в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 52 амбулаторных пациента с ХОБЛ различной степени тяжести с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией I–II ФК. Средний возраст пациентов составил $62,8 \pm 8,14$ года, из них мужчин – 32 и женщин – 20. Критериями включения в исследование были: информированное согласие пациента, верифицированная патология – ХОБЛ и ИБС. Диагноз «ИБС, стенокардия напряжения» был доказан с учетом клинических рекомендаций Российского кардиологического общества «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020 г. [22] на основании типичных клинических проявлений стенокардии, подтвержденных коронарографией и/или нагрузочными пробами (велоэргометрия или стресс-ЭхоКГ). Диагноз «ХОБЛ» был установлен в соответствии с национальными и международными стандартами (GOLD, 2020) [23]. Критерии исключения: наличие в анамнезе туберкулеза, онкологических заболеваний, сахарного диабета 1-й и 2-й ст., бронхиальной астмы, стабильной стенокардии III–IV функционального класса, сердечной недостаточности выше IIA-стадии (по классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско) и ФВ ЛЖ $<50\%$; тяжелой легочной гипертензии (СрДЛА ≥ 55 мм рт. ст.); артериальной гипертензии 3-й ст., в т.ч. симптоматической, врожденных и приобретенных пороков сердца, острых форм сердечно-сосудистых заболеваний: нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения за 30 суток до включения в исследование, а также тяжелых сопутствующих заболеваний с почечной или печеночной недостаточностью, инфекционных заболеваний, обострения ХОБЛ в течение 3 нед. до включения в протокол.

Всем больным были назначены общеклинические и биохимические исследования, коагулограмма, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе SCHILLER CFRDIOVIT 2-ATPLUS (Швейцария). Спирометрия проводилась для оценки наличия обструкции бронхов с использованием компьютеризированного спирометра MicroLab (CareFusion), ML3500 (Великобритания) и стандартной методики оценки уровня и степени нарушения бронхиальной проходимости с определением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ в % от должных величин. С учетом новых подходов к классификации ХОБЛ с определением прогноза, в общую программу диагностики пациентов включены: оценка одышки опросным методом по шкале Medical Research Council (mMRC) и по шкале Борга (Borg) для определения субъективного восприятия одышки и ее выраженности при пробе с физической нагрузкой. Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ)

использовался для оценки толерантности к физической нагрузке по стандартной методике [13]. Для определения насыщения крови кислородом всем больным проводилась пульсоксиметрия с регистрацией сатурации (Sat O_2) до и после Т6МХ на портативном приборе Ri-fox (Германия). Количество обострений ХОБЛ определялось за предыдущие 12 мес. по данным обращений пациентов за амбулаторной и стационарной медицинской помощью.

Для оценки кардиогемодинамики проводилась трансторакальная ЭхоКГ на аппарате General Electric GE Voluson S8 (США). Легочная гипертензия определялась с помощью импульсной доплеровской техники по методу Kitabatake A. et al., основанного на оценке временных параметров систолического потока в легочной артерии и отличающегося относительной простотой и достаточной точностью вычисления СрДЛА [24]. По данному методу определяли отношение времени ускорения потока (AcT) в ЛА к общей длительности кровотока в ЛА (ЕТ). Среднее давление в ЛА (мм рт. ст.), в зависимости от величины отношения AcT/ЕТ, находили по специальным таблицам. При измерении правых отделов сердца обращали внимание на ПП: конечно-систолические размеры – поперечный (малый диаметр), продольный (большой диаметр) и площадь ПП в соответствии с рекомендациями по оценке правого сердца у взрослых, одобренными Европейской ассоциацией эхокардиографии [21]. Нормальные значения размеров правых камер сердца считались: малый диаметр ПП – 26–44 мм, большой диаметр ПП – 34–53 мм, площадь ПП – 10–18 см².

Индекс курящего рассчитывался в единицах «пачко/лет» – packs/years (PY-ПЛ) по формуле $\text{ПЛ} = (N \times л) / 20$, где N – количество сигарет, выкуриваемых в день; л – стаж курения (лет).

Статистическую обработку проводили с применением стандартного пакета анализа программы Statistica 6.0 for Windows Microsoft. Для каждой из переменных величин в зависимости от типа их распределения определяли или среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Статистическую значимость различия средних определяли посредством критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы в зависимости от тяжести бронхиальной обструкции (спирометрическая классификация ХОБЛ): группа 1 (GOLD I–II) – ОФВ1 более или равняется 50%^{должн.}, что соответствует ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, и группа 2 (GOLD III–IV) – ОФВ1 менее или равняется 30%^{должн.} или $<50\%$ в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью, что соответствует ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести. Пациенты из групп сравнения были сопоставимы по возрасту, длительности заболеваний ХОБЛ и ИБС, основным гемодинамическим

параметрам, а также по стажу курения. Клиническая характеристика групп сравнения представлена ниже (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в 1-ю группу вошли 30 пациентов (24 мужчины и 6 женщин, средний возраст – $62,8 \pm 8,14$ года). Средняя продолжительность ХОБЛ составила $7,3 \pm 3,8$ года, средняя продолжительность ИБС – $5,3 \pm 1,2$ года. Во 2-ю группу вошло 22 пациента (12 мужчин и 7 женщин, средний возраст – $63,1 \pm 9,26$ года). Средняя продолжительность ХОБЛ в данной группе составила $6,3 \pm 3,8$ года, средняя продолжительность ИБС – $6,7 \pm 3,4$ года. В группах сравнения различия таких клинических параметров, как частота пульса, уровни систолического и диастолического АД, были статистически не значимы ($p > 0,1-0,2$). Артериальная гипертензия находилась в диапазоне от высокого нормального до 1-й ст., что предполагало отсутствие значимого влияния данного фактора на сердечную гемодинамику.

Индекс курящего в 1-й и 2-й группе был ($23,4 \pm 5,1$) и ($24,7 \pm 7,3$) пачек/лет соответственно. Этот показатель (более 10 пачек/лет) указывал на то, что все пациенты относились к группе «безусловных курильщиков» и имели доказанную связь развития ХОБЛ вследствие курения табака [23]. В то же время накопленные к настоящему

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ХОБЛ с ИБС по степени тяжести обструкции

● **Table 1.** Clinical characteristics of COPD patients with cardiovascular diseases according to the severity of obstruction

Показатель	Группа 1 ХОБЛ (GOLD I–II) + ИБС n = 30	Группа 2 ХОБЛ (GOLD III–IV) + ИБС n = 22
Пол (м/ж)	24/6	15/7
GOLD I/II GOLD III/IV	13/17 –	– 12/10
Возраст, лет	$62,8 \pm 8,14$	$63,1 \pm 9,26$
Длительность ХОБЛ, лет	$6,7 \pm 4,3$	$7,3 \pm 3,8$
Длительность ИБС, лет	$5,3 \pm 1,2$	$6,7 \pm 3,4$
Индекс курящего, пачек/лет	$23,4 \pm 5,1$	$24,7 \pm 7,3$
Частота обострений ХОБЛ за предше- ствующий год, количество случаев	$1,7 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,8^*$
ЧСС, в мин.	$68,2 \pm 8,4$	$72,4 \pm 6,2$
Систолическое АД, мм рт. ст.	$134,6 \pm 8,5$	$139,9 \pm 10,2$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$79,3 \pm 8,2$	$76,8 \pm 5,8$
Площадь ПП, см ²	$16,8 \pm 6,7$	$19,6 \pm 5,3$
СрДЛА в покое, мм рт. ст.	$18,5 \pm 10,6$	$36,6 \pm 15,1^{**}$
Т6МХ, м	$375,8 \pm 74,6$	$280,4 \pm 34,3^*$
Sat O ₂ , %	$95,7 \pm 2,8$	$94,0 \pm 3,8$
Шкала Борга, балл	$3,4 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,4^*$
Шкала mMRC, балл	$1,8 \pm 0,9$	$3,0 \pm 0,9^*$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

моменту научные данные позволяют говорить о том, что ИБС коморбидна ХОБЛ даже без анамнеза табакокурения, а наличие его можно расценивать в качестве дополнительного фактора риска как для развития ИБС, так и для ее прогноза [8, 11, 17, 19].

При анализе полученных данных в группе 2 (в сравнении с группой 1) закономерно обнаружены показатели, характеризующие более тяжелое течение ХОБЛ в сочетании с ИБС: был выше средний балл по шкале mMRC ($3,0 \pm 0,9$) против ($1,8 \pm 0,9$) балла; $p < 0,05$ и по шкале Борга ($4,9 \pm 1,4$) балла против ($3,4 \pm 1,5$); $p < 0,05$ соответственно; они имели более низкую толерантность к физической нагрузке ($280,4 \pm 34,3$) метров против ($375,8 \pm 74,6$) метров; $p < 0,05$. В этой группе, соответственно, чаще регистрировались обострения за предыдущий год – ($2,6 \pm 0,8$) случая против ($1,7 \pm 0,4$) случая; $p < 0,05$, что в совокупности указывает на неблагоприятный прогноз у этих больных. Это вполне объяснимо взаимоотношениями клинической ситуации и принадлежностью пациентов группы 2 к когорте тяжелых больных ХОБЛ (GOLD III–IV). В то же время достоверных отличий сатурации крови кислородом в группах 2 и 1 не выявлено ($94,0 \pm 3,8$) % против ($95,7 \pm 2,8$) % соответственно. Полученные данные не противоречат сведениям о нормальном рО₂ или незначительном его снижении при формировании ЛГ у пациентов с ХОБЛ, в т.ч. на фоне уменьшения выполнения нагрузки (по данным кардиопульмонального теста) [25, 26].

У пациентов 2-й группы имелись более выраженные морфофункциональные изменения по данным ЭхоКГ: площадь правого предсердия, определенная в покое, – ($19,6 \pm 5,3$) см² против ($16,8 \pm 6,7$) см²; $p < 0,1$ и цифры среднего давления в ЛА (СрДЛА – ($36,6 \pm 15,1$) мм рт. ст. против ($18,5 \pm 10,6$) мм рт. ст.; $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с 1-й группой. Анализ показал, что у половины больных из группы 2 ($n = 12$; 54,5%) выявлено значимое повышение давления в ЛА, трактуемое как значительная или высокая степень АГ (по критериям эхокардиографической классификации). Следовательно, коморбидные пациенты 2-й группы по своей комплексной характеристике и современным представлениям попадают в группу больных D – с тяжелым течением и частыми обострениями, негативной тенденцией к ремоделированию правых отделов сердца и неблагоприятным прогнозом: у каждого второго больного этой группы – ХОБЛ (GOLD III–IV) с ИБС – в среднем через 6,5 лет формируется так называемое «легочное сердце».

Исходя из данных о том, что ЛГ, даже если она отсутствует у пациентов с ХОБЛ в покое, может развиваться при физической нагрузке, нами были проведены ЭхоКГ с определением СрДЛА, оценка одышки по шкале Борга и сатурации крови кислородом до и после физической нагрузки (табл. 2).

Нами показано (табл. 2), что в группе 1 – ХОБЛ (GOLD I–II) + ИБС исходно в покое ЛГ по данным ЭхоКГ практически не выявлялась (1 случай – 3,3%) и средние показатели Sat O₂ находились в пределах нормальных значений. В то же время при проведении теста с 6-минутной ходьбой в этой группе определялась низкая переносимость физической нагрузки: средняя длительность расстояния, пройденного больными, в 1,5 раза меньше нормы, а степень

тяжести одышки по шкале Борга оценивалась как «несколько тяжелая» ближе к «тяжелой» ($4,8 \pm 1,2$) балла; $p < 0,05$. Доказано, что тест с 6-минутной ходьбы является составляющей шкалы SCOR (Symptoms (dyspnea) Chronic Obstruction Resting nutrition Endurance (6MWD), B. Celli), позволяющей сопоставить значение ОФВ1 с результатами шкалы mMRC. Выявлено, что по данной шкале у больных группы 1 с учетом пройденного пути по результатам Т6МХ одышка должна соответствовать степени «легкая», а, по нашим данным, она определялась уже как «умеренная» ($1,8 \pm 0,9$ балла). Таким образом, коморбидные пациенты из группы ХОБЛ (GOLD I–II) с сопутствующей ИБС хуже переносят физическую нагрузку и тяжелее ощущают диспноэ.

Этот факт объясняет сравнительный анализ результатов гемодинамического исследования, полученного при выполнении Т6МХ: выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение давления в ЛА в обеих группах (в 1-й группе СрДЛА увеличилось в 2,2 раза – с $18,5 \pm 10,6$ мм рт. ст. до $41,2 \pm 12,5$ мм рт. ст., а во 2-й группе в 1,4 раза – с $36,6 \pm 15,1$ мм рт. ст. до $51,6 \pm 10,3$ мм рт. ст.). Следует подчеркнуть, что если в группе 1 в покое ЛГ наблюдалась у 1 пациента (3,3%), то после физической нагрузки этот показатель вырос в 19 раз (до 63,3%; $n = 19$), а во 2-й группе вырос в 1,5 раза – с 54,5%; $n = 12$ до 86,3%; $n = 19$ соответственно. Кроме того, развитие ЛГ сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) снижением сатурации крови кислородом (в 1-й группе с $95,7 \pm 2,8$ % до $92,6 \pm 1,9$ % и во 2-й группе с $94,0 \pm 3,8$ % до $90,8 \pm 3,4$ % соответственно). Наши результаты частично согласуются с данными E.J. Gartman et al., которые установили, что при распределении значимости предикторов развития ЛГ при изолированной ХОБЛ наибольший вес имеют возраст, величина ОФВ1 (тяжесть обструкции), уровень сатурации крови и результаты теста с 6-минутной ходьбой [14], т.к. полученные нами данные от больных с ХОБЛ и ИБС свидетельствуют о формировании ЛГ уже при незначительном снижении ОФВ1.

Считается, что давление в ЛА, рассчитанное по данным трансторакальной ЭхоКГ, достаточно тесно коррелирует с результатами, полученными во время катетеризации правых отделов сердца ($r = 0,83–0,96$), и поэтому ЭхоКГ может являться надежным методом скрининга ЛГ у определенных групп пациентов, например 1-й группы (патогенетическая классификация) [27, 28]. Однако ряд авторов считают показате-

тель распространенности ЛГ по данным ЭхоКГ у больных 3-й группы несколько преувеличенным, т.к. приводятся сведения об отсутствии значимой корреляции между величиной ОФВ1 и давлением в ЛА (систолическим и средним) [29, 30]. Учитывая вышеизложенное и мнение экспертов об отсутствии очевидных диагностических преимуществ кардиопульмонального теста перед Т6МХ, а также наличие данных о тесной корреляции Т6МХ с результатами кардиопульмонального теста, считаем проведение ЭхоКГ до и после теста с 6-минутной ходьбой оправданной тактикой выявления ЛГ у больных ХОБЛ в амбулаторных условиях [26, 27, 31].

Несмотря на доказательство взаимосвязи между гипоксией тяжелой ХОБЛ и ЛГ (дисфункцией ПЖ), исследования последних лет показали наличие морфофункциональных изменений ПЖ у пациентов без гипоксии и ЛГ при ХОБЛ уже средней степени тяжести. Точные причинно-следственные связи между гипоксемией и ЛГ до конца не изучены. Известно, что ЛГ 3-й группы, как правило, варьирует от легкой до среднетяжелой. Кроме того, ранее выделяли так называемую «диспропорциональную ЛГ», которая не коррелировала с тяжестью обструкции и представляла собой отдельный клинический феномен [31]. Так, в своем исследовании N.B. Gabler et al. продемонстрировали, что у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ (СрДЛА ≥ 40 мм рт. ст.) и показатели Т6МХ были значительно ниже по сравнению с группой пациентов ХОБЛ без ЛГ, а в то же время значения ОФВ1 были выше [32]. Поэтому современный взгляд о формировании легочного сердца представляется в виде сложного континуума болезней правого сердца, который стартует гораздо раньше, чем дебютирует легочная гипертензия, выявляемая в покое [4, 5, 33].

Учитывая это обстоятельство, мы сочли интересным проанализировать 1-ю группу коморбидных пациентов с ХОБЛ (GOLD I–II) и ИБС. Для последующего анализа пациенты данной группы ($n = 30$) были разделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу (1А) вошли 11 пациентов, у которых как в покое, так и после теста с 6-минутной ходьбой не было отмечено повышения давления в ЛА. Вторую подгруппу (1Б) составили 19 пациентов, у которых после теста развилась легочная гипертензия.

Итак, в целом у 63,3% коморбидных больных ХОБЛ (GOLD I–II) + ИБС с бронхиальной обструкцией не выше средней степени тяжести на фоне физической нагрузки раз-

● **Таблица 2.** Клинико-функциональная характеристика групп сравнения до и после пробы 6-минутной ходьбы

● **Table 2.** Clinical and functional characteristics of the comparison groups before and after the 6-minute walk test

Показатель	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 22)	
	До теста	После теста	До теста	После теста
Sat O ₂ , %	$95,7 \pm 2,8$	$92,6 \pm 1,9^*$	$94,0 \pm 3,8$	$90,8 \pm 3,4^*$
Шкала Борга, балл	$3,4 \pm 1,5$	$4,8 \pm 1,2^*$	$4,9 \pm 1,4$	$5,6 \pm 2,1^*$
СрДЛА, мм рт. ст.	$18,5 \pm 10,6$	$41,2 \pm 12,5^*$	$36,6 \pm 15,1$	$51,6 \pm 10,3^*$
ЛГ, абс/%	1/3,3	19/63,3	12/54,5	19/86,3
Т6МХ, м	$375,8 \pm 74,6$		$280,4 \pm 34,3$	
Шкала mMRC, балл	$1,8 \pm 0,9$		$3,0 \pm 0,9$	

Примечание: * $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ пациентов с ХОБЛ (GOLD I–II) и ИБС в зависимости от развития ЛГ после пробы с физической нагрузкой

● **Table 3.** Comparative analysis of patients with COPD (GOLD I–II) and cardiovascular diseases depending on progression of the pulmonary hypertension after the test with physical activity

Показатель	Подгруппа 1А (без ЛГ)	Подгруппа 1Б (с ЛГ)
Число больных, n (м/ж)	11 = 8/3	19 = 16/3
Площадь правого предсердия, см ²	16,8 ± 3,1	20,1 ± 4,2*
СрДЛА после нагрузки, мм рт. ст.	19,8 ± 5,2	43,7 ± 6,2**
Sat O ₂ , %	96,9 ± 1,4	95,25 ± 1,6
Шкала Борга, балл	3,3 ± 0,2	4,9 ± 0,4*

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,001.

вилась ЛГ. Анализируя подробно подгруппу 1Б (табл. 3), установлено, что при оценке субъективного восприятия одышки по шкале Борга коморбидные больные с явлениями ЛГ имели более высокий балл одышки по сравнению с пациентами без ЛГ (4,9 ± 0,4) балла против (3,3 ± 0,2) балла; p < 0,05. После нагрузки у больных группы 1Б также выявлено достоверное увеличение площади правого предсердия с (16,8 ± 3,1) см² до (20,1 ± 4,2) см²; p < 0,05, а повышение давления в ЛА отмечено до уровня (43,7 ± 6,2) мм рт. ст. (p < 0,001) и классифицировалось (по критерию СрДЛА) как «значительная ЛГ». Эти данные также свидетельствуют о том, что пациенты с ХОБЛ и ИБС при наличии нетяжелой обструкции бронхов (ОФВ1 более 50%_{должн.}), но с явлениями ЛГ (по данным ЭхоКГ) тяжелее воспринимают одышку по сравнению с пациентами без ЛГ, и одышка у них появляется при меньшей физической нагрузке. Оценивая сатурацию крови кислородом (табл. 3) в группе 1Б обратили внимание на тот факт, что она после физической нагрузки оставалась в среднем в рамках нормативных значений (95,25 ± 1,6%). Только примерно у 1/3 этих больных показатель Sat O₂ был ниже нормы – в диапазоне 94–92%. Таким

образом, у большинства коморбидных больных ХОБЛ (GOLD I–II) с ИБС, имеющих морфофункциональные признаки ЛГ по данным ЭхоКГ, гипоксемия не выявлялась, в т. ч. при пробе с физической нагрузкой. Это обстоятельство и другие полученные данные в когорте пациентов ХОБЛ с ИБС требует правильного понимания врачами амбулаторной практики стратегии активной верификации ЛГ у данного контингента больных и необходимости комплексной диагностической оценки одышки по шкале Борга, ЭхоКГ, пульсоксиметрии как исходно (в покое), так и при физической нагрузке (проба 6-минутной ходьбы) с целью дальнейшего направления в условия специализированного центра.

ВЫВОДЫ

У 54,5% коморбидных пациентов ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в сочетании с ИБС развивается легочная гипертензия значительной или высокой степени, определенная по данным ЭхоКГ.

У пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (GOLD I–II) с ИБС при проведении ЭхоКГ в покое легочная гипертензия практически не выявляется (3,3% случаев).

Более чем у половины (63,3%) больных ХОБЛ (GOLD I–II) с ИБС после пробы с физической нагрузкой отмечено достоверное клинически значимое и трактуемое как «значительной степени» повышение давления в легочной артерии (средний показатель СрДЛА – 43,7 ± 6,2 мм рт. ст.).

Только у 30% больных ХОБЛ (GOLD I–II) с ИБС и явлениями ЛГ по данным ЭхоКГ выявляется гипоксемия на фоне пробы с физической нагрузкой.

Увеличение площади правого предсердия по данным ЭхоКГ, выявляемое пробой 6-минутной ходьбы, наряду с другими показателями морфофункциональных изменений правых отделов сердца, может быть дополнительным диагностическим критерием ЛГ у коморбидных пациентов ХОБЛ с ИБС.



Поступила / Received 03.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2021

Принята в печать / Accepted 08.06.2021

Список литературы

- Ghoorah K., De Soyza A., Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev.* 2013;21(4):196–202. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318279e907>.
- Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(1):8–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113462/>.
- Mannino D.M., Thom D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:962–969. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012408>.
- Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прошаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация.* 2013;(4):12–17. Режим доступа: https://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/9037/1/Korreyia_Problema_13.pdf.
- Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах. *Современные технологии в медицине.* 2011;(1):112–116. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezni-legkih-novoe-o-patogeneticheskikh-mehanizmah>.
- Шилов А.М., Тарасенко О.Ф., Осия А.О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ. *Лечащий врач.* 2009;(7):44–48. Режим доступа: https://www.medical-encyclopedia.ru/doctor/200907/_default-10.htm.
- Горелик И.Л., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Диагностика ранних признаков ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ. *Практическая медицина.* 2011;(3):72–77. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/diagnostika-rannix-priznakov-remodelirovaniya-serdca-u-pacientov-s-xobl/>.
- Горелик И.Л., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология.* 2010;(1):100–105. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-1-100-105>.
- Patel R., Aronow W.S., Patel L., Gandhi K., Desai H., Kaul Dh., Sahgal S.P. Treatment of pulmonary hypertension. *Med Sci Monit.* 2012;18(4):RA31–RA39. <https://doi.org/10.12659/msm.882607>.
- Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Пациент с тяжелым течением идиопатической легочной артериальной гипертензии: есть ли выход?

- Терапевтический архив. 2017;89(9):100–103. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017899100-103>.
11. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *РМЖ*. 2014;(5):389–392. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Paradigma_komorbidnosti_sintropiya_HOBL_i_IBS/.
 12. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;(9):4–23. Режим доступа: https://www.invalidnost.com/MSE/MED/LEGOCHNAJA_GIPERTENZIA.pdf.
 13. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46:903–975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>.
 14. Gattman E.J., Blundin M., Klinger J.R., Yammin J., Roberts M.B., Mc Cool F.D. Initial risk assessment for pulmonary hypertension in patients with COPD. *Lung*. 2012;190:83–89. <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9346-8>.
 15. Hilde M.J., Skjorten I., Hansteen V., Melsom M.N., Hisdal J., Humerfelt S., Steine K. Hemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41:1031–1041. <https://doi.org/10.1183/09031936.00085612>.
 16. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N., Schott R., Enache I., Ducolóné A. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189–194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-006OC>.
 17. Кириллов А.М. Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезнью легких: клинические проявления и характерные особенности показателей функциональных методов исследования. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(4). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21183>.
 18. Акрамова Э.Г. Клиническое значение исследования сердца у больных ХОБЛ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(1):41–47. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-issledovaniya-serdtsa-u-bolnyh-hobl>.
 19. Долгополова Д.А., Попова М.А., Терентьева Н.Н. Прогнозирование коронарных событий на основе анализа динамики морфологических параметров сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на севере. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(1):36–44. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44>.
 20. Гайнетдинова В.В., Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Гимаева З.Ф. Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: особенности клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца. *Медицина труда и экология человека*. 2016;(1):51–61. Режим доступа: <https://uniimtech.ru/arh/2016/2016.1/08.pdf>.
 21. Rudski G.L., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>.
 22. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Акчуринов 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://scar-dio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf.
 23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2020 report)*. 2020. 141 p. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
 24. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983;68(2):302–309. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.2.302>.
 25. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013;(3):36–40. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40>.
 26. Gombert-Maitland M., Huo D., Benza R.L., McLaughlin V.V., Tapson V.F., Barst R.J. Creation of a Model Comparing 6-Minute Walk Test to Metabolic Equivalent in Evaluating Treatment Effects in Pulmonary Arterial Hypertension. *JHLT*. 2007;26(7):732–738. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.04.013>.
 27. Denton S.P., Kiles J.B., Phillips G.D., Wells A.Yu., Black S.M., Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(2):239–243. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.2.239>.
 28. Николаева Е.В., Корсакова Ю.О., Курмуков И.А., Глухова С.И., Юдкина Н.Н., Волков А.В. Возможности эхокардиографического определения давления в легочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: данные ревматологического экспертного центра. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):51–57. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-51-57>.
 29. Vachery J.L., Gaine S. Problems of diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21:313–320. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005412>.
 30. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N., Schott R., Enache I., Ducolóné A. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189–194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-006OC>.
 31. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78–122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>.
 32. Gabler N.B., French B., Strom B.L., Palevsky H.I., Taichman D.B., Kawut S.M., Halpern S.D. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012;126(3):349–356. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890>.
 33. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах. *Современные технологии в медицине*. 2011;(1):112–116. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih-novoe-o-patogeneticheskikh-mehanizmah/viewer>.

References

1. Ghoorah K., De Soyza A., Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev*. 2013;21(4):196–202. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318279e907>.
2. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113462/>.
3. Mannino D.M., Thom D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962–969. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012408>.
4. Correya L.L., Lebedev T.Yu., Efremova O.A., Proshchayev K.I., Litovchenko E.S. The problem of polymorbidity in the combination of chronic obstructive pulmonary disease and some cardiovascular diseases. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2013;(4):12–17. (In Russ.) Available at: https://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/9037/1/Korreya_Problema_13.pdf.
5. Grigoryeva N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin Ye.G. Chronic obstructive pulmonary disease: new about pathogenetic mechanisms. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern technologies in medicine*. 2011;(1):112–116. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih-novoe-o-patogeneticheskikh-mehanizmah>.
6. Shilov A.M., Tarasenko O.F., Osiya A.O. Features of the treatment of coronary artery disease in combination with COPD. *Lechaschi Vrach*. 2009;(7):44–48. (In Russ.) Available at: https://www.medical-encyclopedia.ru/doctor/200907/_default-10.htm.
7. Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Diagnosis of early signs of heart remodeling in patients with COPD. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2011;(3):72–77. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/diagnostika-rannix-priznakov-remodelirovaniya-serdca-u-pacientov-s-xobl/>.
8. Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Functional and structural changes of the heart in chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2010;(1):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-1-100-105>.
9. Patel R., Aronow W.S., Patel L., Gandhi K., Desai H., Kaul Dh., Sahgal S.P. Treatment of pulmonary hypertension. *Med Sci Monit*. 2012;18(4):RA31–RA39. <https://doi.org/10.12659/msm.882607>.

10. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. Patient with severe idiopathic pulmonary hypertension: is there a way out? *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(9):100–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017899100-103>.
11. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Comorbid paradigm: COPD and IHD syndrome. *RMGh = RMJ*. 2014;(5):389–392. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelykh_putey/Paradigma_komorbidnosti_sintropiya_HOBL_i_IBS/.
12. Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov A.V., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;(9):4–23. (In Russ.) Available at: https://www.invalidnost.com/MSE/MED/LEGOCHNAJA_GIPERTENZIA.pdf.
13. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46:903–975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>.
14. Gartin E.J., Blundin M., Klinger J.R., Yammin J., Roberts M.B., Mc Cool F.D. Initial risk assessment for pulmonary hypertension in patients with COPD. *Lung*. 2012;190:83–89. <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9346-8>.
15. Hilde M.J., Skjorten I., Hansteen V., Melsom M.N., Hisdal J., Humerfelt S., Steine K. Hemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41:1031–1041. <https://doi.org/10.1183/09031936.00085612>.
16. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N., Schott R., Enache I., Ducolóné A. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189–194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0060C>.
17. Kirillov A.M. Patients with a combination of ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: clinical manifestations and characteristic features of indicators of functional research methods. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;(4). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21183>.
18. Akramova E.G. Clinical significance of heart studies in patients with COPD. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012;1(93):41–47. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-issledovaniya-serdtsa-u-bolnyh-hobl>.
19. Dolgoplova D.A., Popova M.A., Terentyeva N.N. Prediction of coronary events based on the analysis of the dynamics of morphological parameters of the cardiovascular system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the north. *Arkhiv vnutrennej mediciny = The Russian Archive of Internal Medicine*. 2018;8(1):36–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44>.
20. Gainitdinova V.V., Bakirov A.B., Kalimullina D.Kh., Gimaeva Z.F. Combination of COPD with cardiovascular diseases: features of the clinical course, the function of external respiration, and the structural and functional state of the heart. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2016;(1):51–61. (In Russ.) Available at: <https://uniimtech.ru/arh/2016/2016.1/08.pdf>.
21. Rudski G.L., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K. et al. Guidelines for Echocardiographic Evaluation of the Right Heart in Adults: Report of the American Echocardiography Society, endorsed by the European Association for Echocardiography, Registered Office of the European Society of Cardiology, and the Canadian Echocardiography Society. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>.
22. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Akchurin R.S., Alekhan B.G., Aronov D.M., Belenkov Yu.N. et al. *Stable ischemic heart disease: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 114 p. 2020. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2020 report)*. 2020. 141 p. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
24. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983;68(2):302–309. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.2.302>.
25. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2013;(3):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40>.
26. Gombert-Maitland M., Huo D., Benza R.L., McLaughlin V.V., Tapson V.F., Barst R.J. Creation of a Model Comparing 6-Minute Walk Test to Metabolic Equivalent in Evaluating Treatment Effects in Pulmonary Arterial Hypertension. *JHLT*. 2007;26(7):732–738. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.04.013>.
27. Denton S.P., Kites J.B., Phillips G.D., Wells A.Yu., Black S.M., Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(2):239–243. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.2.239>.
28. Nikolayeva Ye.V., Korsakova Yu.O., Kurmukov I.A., Glukhova S.I., Yudkina N.N., Volkov A.V. Possibilities of echocardiographic determination of pulmonary artery pressure in patients with systemic connective tissue diseases: data from the rheumatological expert center. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-51-57>.
29. Vachery J.L., Gaine S. Problems of diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21:313–320. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005412>.
30. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N., Schott R., Enache I., Ducolóné A. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189–194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0060C>.
31. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2020;(1):78–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>.
32. Gabler N.B., French B., Strom B.L., Palevsky H.I., Taichman D.B., Kawut S.M., Halpern S.D. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012;126(3):349–356. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890>.
33. Grigoryeva N.YU., Kuznetsov A.N., Sharabrin Ye.G. Chronic obstructive pulmonary disease: new about pathogenetic mechanisms. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*. 2011;(1):112–116. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezni-legkih-novoe-o-patogeneticheskikh-mehanizmah/viewer>.

Информация об авторах:

Калашник Дарья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; заведующая приемным отделением, Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 350072, Россия, Краснодар, ул. Московская, д. 96; darunika@rambler.ru

Корольчук Ирина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; Ir.korolchuk@yandex.ru

Information about the authors:

Daria N. Kalashnik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the of Department Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; Head of the Reception Department, Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 96, Moskovskaya St., Krasnodar, 350072, Russia; darunika@rambler.ru

Irina S. Korolchuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; Ir.korolchuk@yandex.ru

Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19

О.А. Чернявская, ORCID: 0000-0001-7614-4463, chernyavolga@yandex.ru

А.В. Осипов✉, ORCID: 0000-0003-1042-3747, doctorvolg@yandex.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Одним из наиболее вероятных и серьезных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 является пневмофиброз, который может негативно повлиять на продолжительность и качество жизни пациентов, перенесших это заболевание. Возникновение фибротических изменений при COVID-19 обусловлено рядом патологических процессов, возникающих в легких после попадания туда возбудителя – вируса SARS-CoV-2. Прежде всего запускается воспалительный ответ, опосредованный макрофагами и гранулоцитами, благодаря которым повышается синтез провоспалительных цитокинов, в т. ч. IL-1, TNF, являющихся мощными индукторами синтеза гиалуроновой кислоты. Происходит снижение содержания активаторов фибринолиза в легочном эндотелии, что способствует накоплению фибрина в сосудах легких. Фибрин может выходить в интерстициальное пространство и вызывать формирование склерозирующего альвеолита. Нарастающее поражение пневмоцитов благоприятствует выходу фибрина в просвет альвеол, что вызывает образование гиалиновых мембран. В регуляции фибротического процесса участвуют иммунокомпетентные клетки, прежде всего CD4+ Т-лимфоциты, которые способны продуцировать цитокины, хемокины и факторы роста, а те в свою очередь стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также выработку ими коллагена. Чем тяжелее протекает инфекционный процесс, тем больше риск развития фибротических изменений. Факторы риска – это большая площадь поражения легких, применение искусственной вентиляции легких, острый респираторный дистресс-синдром, фиброз в анамнезе. В патоморфогенезе пневмофиброза дополнительную роль играют факторы риска: курение, внешнесредовые ингаляционные воздействия (вдыхание органической и неорганической пыли), гастроэзофагеальный рефлюкс, сахарный диабет 2-го типа, генетические факторы (семейный фиброз), проводимые терапевтические мероприятия, приводящие к повреждению ткани легких. Патогенетические особенности COVID-19 обуславливают необходимость проведения противофиброзного лечения. В качестве антифибротического средства возможно применение бовгиалуронидазы азоксимера – конъюгата протеолитического фермента гиалуронидазы, хорошо зарекомендовавшего себя в лечении заболеваний, сопровождающихся развитием фиброза. В статье приводятся схемы лечения этим препаратом, рекомендуемые в период реконвалесценции пациентам, перенесшим COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пневмофиброз, патоморфогенез, антифибротическая терапия, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Чернявская О.А., Осипов А.В. Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(12):154–160. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-154-160>.

Конфликт интересов: Чернявская О.А. участвует в наблюдательной программе согласно протоколу неинтервенционного исследования № DISSOLVE «Открытое сравнительное многоцентровое исследование оценки эффективности включения препарата Лонгидаза®, лиофилизат, в профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных заболеваний легких, развившихся после осложненного легочными проявлениями COVID-19», проводимой ООО «НПО Петровакс Фарм». Исследование и публикация статьи профинансировано ООО «НПО Петровакс Фарм».

Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovhyaluronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19

Olga A. Chernyavskaya, ORCID: 0000-0001-7614-4463, chernyavolga@yandex.ru

Alexander V. Osipov✉, ORCID: 0000-0003-1042-3747, doctorvolg@yandex.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

One of the most likely and serious complications of the novel coronavirus infection (COVID-19) is pneumofibrosis, which can negatively affect the duration and quality of life of patients who have suffered from this disease. The appearance of fibrotic

changes in COVID-19 is due to a number of pathological processes that occur in the lungs after the pathogen, the SARS-CoV-2 virus, enters there. First of all, an inflammatory response is triggered, which is mediated by macrophages and granulocytes, due to which the synthesis of pro-inflammatory cytokines, incl. IL-1, TNF, which are potent inducers of hyaluronic acid synthetase. There is a decrease in the content of fibrinolysis activators in the pulmonary endothelium, which contributes to the accumulation of fibrin in the vessels of the lungs. Fibrin can escape into the interstitial space and cause the formation of sclerosing alveolitis. The increasing defeat of pneumocytes favors the release of fibrin into the lumen of the alveoli, which causes the formation of hyaline membranes. The regulation of the fibrotic process involves immunocompetent cells, primarily CD4 + T-lymphocytes, which are capable of producing cytokines, chemokines and growth factors, and these, in turn, stimulate the proliferation and differentiation of fibroblasts, as well as their production of collagen. The more severe forms of infectious process can lead to the greater risk of developing fibrotic changes. Risk factors are a large area of lung damage, the use of artificial pulmonary ventilation, ARDS, fibrosis in anamnesis. An additional role in the pathomorphogenesis of pneumofibrosis is played by smoking, external inhalation effects (inhalation of organic and inorganic dust), gastroesophageal reflux, type II diabetes mellitus, genetic factors (familial idiopathic pulmonary fibrosis). The pathogenetic features of COVID-19 require administration of anti-fibrotic treatment. Bovhyaluronidazum azoximerum, a drug that is a conjugate of the proteolytic enzyme hyaluronidase, is considered as an antifibrotic agent. The treatment regimens with this drug recommended in the period of convalescence for patients who have undergone COVID-19 are given.

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, pulmonary fibrosis, pathomorphogenesis, antifibrotic therapy, Bovhyaluronidazum azoximerum

For citation: Chernyavskaya O.A., Osipov A.V. Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovhyaluronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):154–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-154-160>.

Conflict of interest: Olga A. Chernyavskaya participates in the observational program according to the protocol of non-interventional study No. DISSOLVE "An open comparative multicenter study to evaluate the effectiveness of the inclusion of Longidaza®, a lyophilisate, in the prevention and treatment of post-inflammatory pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases that developed after complicated pulmonary manifestations of COVID-19", conducted by NPO Petrovax Pharm LLC. Research and publication of the article was funded by NPO Petrovax Pharm LLC.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная ранее неизвестным коронавирусом, получившим наименование SARS-CoV-2, впервые зарегистрированная в Китайской Народной Республике, а затем приведшая к развитию пандемии заболевания, названного COVID-19, поставила перед специалистами множество новых задач, одна из которых – предотвращение или минимизация неблагоприятных последствий перенесенного инфекционного процесса, одним из возможных последствий которого является пневмофиброз [1–4].

Фиброз – патологическое состояние, характеризующееся аномальной пролиферацией фибробластов и чрезмерным отложением компонентов внеклеточного матрикса [5]. Соответственно пневмофиброз – поражение фибротическим процессом легочной ткани, которая является одной из мишеней при новой коронавирусной инфекции [6]. Именно поражение легких при COVID-19 чаще всего определяет тяжесть течения заболевания и становится причиной гибели больных [7]. Это обусловлено рядом причин: аэрогенный механизм передачи коронавирусной инфекции, при котором верхние дыхательные пути являются основными входными воротами и местом размножения вируса, быстрая репликация возбудителя, которая вызывает повреждение и гибель огромного количества эпителиальных и эндотелиальных клеток, приводят к повышению проницаемости сосудов, выбросу большого количества провоспалительных хемокинов и цитокинов [8]. В остром периоде заболевания в легких после попадания туда вирусов SARS-CoV-2 заче-

стую развивается интерстициальная пневмония, в тяжелых случаях осложняющаяся возникновением острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), системного воспалительного ответа, цитокинового шторма, которые могут в дальнейшем иметь неблагоприятные исходы и осложнения [6, 9].

ПАТОГЕНЕЗ ПНЕВМОФИБРОЗА ПРИ COVID-19

Воспалительный ответ, который возникает в легких после попадания туда возбудителя, в значительной степени опосредован макрофагами и гранулоцитами. Повышается синтез провоспалительных цитокинов, в т. ч. IL-1, TNF, являющихся мощными индукторами синтетазы гиалуроновой кислоты-2 в CD31+ эндотелия, молекул адгезии в альвеолах. При этом активно рекрутируются и делятся фибробласты [10, 11]. Снижение содержания активаторов фибринолиза в легочном эндотелии способствует накоплению фибрина в сосудах легких. Фибрин может выходить в интерстициальное пространство и вызывать формирование склерозирующего альвеолита. Нарастающее поражение пневмоцитов благоприятствует выходу фибрина в просвет альвеол, что вызывает образование гиалиновых мембран [12].

В регуляции фибротического процесса участвуют иммунокомпетентные клетки, прежде всего CD4+ Т-лимфоциты. Они способны образовывать хемокины, цитокины, факторы роста, которые в свою очередь могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также продуцирование ими коллагена. В настоя-

щее время в качестве регуляторов фиброобразования рассматривают определенные субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов, в частности Th1, Th2, Th17 и Th22. Ключевая роль, пожалуй, принадлежит Th1- и Th2-клеткам. Th1-клетки и связанные с ними цитокины (ИФН γ) способствуют формированию хронического воспалительного процесса и пролиферации фибробластов. Th2 также играют важную роль в процессе формирования фиброзной ткани. Цитокины, которые они продуцируют, а именно IL-4, IL-13 и IL-5, участвуют в регуляции тканевого ремоделирования (в частности, рецепторы для IL-4 и IL-13 обнаружены на субпопуляциях тканевых фибробластов). Стимуляция IL-4 или IL-13 запускает синтез белков внеклеточного матрикса и дифференцировку миофибробластов. Подавление провоспалительной активности макрофагов этими интерлейкинами может противодействовать воспалению, возникающему при COVID-19, в зависимости от фазы инфекции. И хотя IL-4 и IL-13 напрямую в процессе воспаления в легких у больных COVID-19 не участвуют, опосредованно они могут влиять на развитие цитокинового шторма и последующего фиброобразования в качестве медиаторов, регулирующих Th1 и Th17 иммунные ответы [13, 14]. В сыворотке тяжелых пациентов с COVID-19 отмечают значительное повышение уровня цитокинов Th1 и Th2. Цитокины Th2 типа (IL-4, IL-6 и IL-13) стимулируют синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, а также продуцирование коллагена фибробластами. В связи с этим повышается риск развития легочного фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [14, 15].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ

Патоморфологические особенности воспалительного процесса при COVID-19 включают: приоритет эндотелиального повреждения с микро- и макротромбообразованием, относительно позднее развитие экссудативной фазы воспаления, склонность к развитию пневмофиброза [16]. Изменения в сосудистом русле легких (микроангиопатия, тромбозы, иногда деструктивно-продуктивный васкулит) происходят стадийно. Сначала развивается экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения, т. е. появляется альвеолярно-геморрагический синдром (вирусная интерстициальная пневмония с сосудистым и геморрагическим компонентами). Затем она переходит в раннюю стадию пролиферативной фазы диффузного альвеолярного повреждения, которая развивается обычно после 7–8 суток и более от начала болезни (при COVID-19 нередко значительно отсрочена). Для нее характерно накопление фибрина в просветах альвеол с полиповидными разрастаниями соединительной ткани. Типичны сливные поля облитерирующего бронхиолита и организуемой пневмонии или участки рыхлого фиброза с щелевидными структурами, выстланными метаплазированным плоским эпителием. Далее пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения переходит в позднюю стадию, характери-

зующуюся развитием организуемой пневмонии, в основном в нижних долях легких, и изменениями, характерными для фиброзирующего альвеолита (макроскопически – с формированием «сотового легкого»). Затем следует фибротическая стадия. Поздние изменения в виде патологической регенерации с метаплазией эпителия, коллапса и склероза ткани легких, стенок сосудов, их реканализацией после тромбозов, неоангиогенезом и персистирующим васкулитом можно назвать циррозом легких [17].

Кроме процессов, спровоцированных возбудителем, триггерами отдаленных осложнений могут быть проводимые терапевтические мероприятия, приводящие к повреждению ткани легких: длительное применение механической респираторной поддержки с использованием кислорода или кислородно-воздушной смеси может вызывать негативные эффекты и провоцировать развитие фиброза легких [18].

ПРОГНОЗ

Что касается частоты развития фиброза при коронавирусной инфекции, можно провести аналогии с предыдущими вспышками, вызванными другими вариантами коронавирусов: в отдаленном периоде SARS-CoV у 27–45% пациентов, перенесших инфекцию, развивались явления фиброза со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем [19]. После инфекции, вызванной MERS-CoV, фибротические изменения обнаруживались примерно у трети пациентов [20].

После перенесенной инфекции SARS-CoV-2 почти у половины выживших после 3 мес. наблюдения имелись остаточные явления в легких [21]. По данным исследования в Китае, где был проведен метаанализ сведений о 50 466 пациентах, госпитализированных по поводу COVID-19, у 14,8% пациентов развился ОРДС, у перенесших его 20% развивался легочный фиброз, причем через 3 и 6 мес. после инфицирования он обнаруживался у 36 и 30% больных соответственно [22].

Мы не знаем, каков будет прогноз при пневмофиброзе, вызванном новой коронавирусной инфекцией, и не можем проводить аналогии с фибротическим процессом в легких, вызванным другими причинами, но все же следует иметь в виду, что при других интерстициальных заболеваниях легких он очень серьезный. В частности, при идиопатическом легочном фиброзе, например, средняя выживаемость больных составляет около 3 лет [23]. При интерстициальной неспецифической пневмонии она колеблется от 2 до 5 лет [24].

Эпидемический процесс, связанный с COVID-19, носящий характер пандемии, неуклонно увеличивает число людей, переболевших этой инфекцией. Имеющиеся данные о патогенезе, клиническом течении, осложнениях и исходах заболевания дают основание ожидать рост количества пациентов с отсроченными поражениями различных органов и систем и прежде всего дыхательной, что требует разработки эффективных схем терапии и профилактики фибротических изменений [9, 25, 26].

ФАКТОРЫ РИСКА

Особенно актуально проведение профилактических мероприятий, предотвращающих развитие и прогрессирование пневмофиброза после перенесенной COVID-инфекции пациентам со сниженной толерантностью к физической нагрузке независимо от результатов КТ, пациентам с факторами риска по развитию пневмофиброза [10, 27].

К факторам риска развития обширного пневмофиброза после COVID-19 относятся: большая площадь поражения легких, применение искусственной вентиляции легких, ОРДС, фиброз в анамнезе [1, 28]. Дополнительными факторами риска можно считать воздействия, вызывающие аномальные реакции альвеолярного эпителия и развитие избыточного легочного фиброза, которые известны с доковидных времен: курение, внешнесредовые ингаляционные воздействия (вдыхание органической и неорганической пыли), гастроэзофагеальный рефлюкс, сахарный диабет 2-го типа, генетические факторы (семейный фиброз) [1, 29].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОФИБРОЗА ПРИ COVID-19

Учитывая все вышесказанное, целесообразно проведение лечения, направленного на предотвращение развития фиброзных изменений в легких у больных COVID-19 [9, 25, 26]. В целом стратегия противодействия фибротическому процессу включает три направления: активное и продолжительное подавление вирусной репликации, подавление воспалительного ответа и назначение антифибротических средств [30]. Одним из препаратов, который может быть использован в патогенетическом лечении фиброза, является бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®), обладающий противофиброзной активностью (относится к фармакотерапевтической группе «ферментные средства»), зарегистрированный на российском рынке. Он на протяжении достаточно длительного времени широко используется в гинекологии, урологии, хирургии, дерматологии, лор-практике, зарекомендовал себя как эффективное и безопасное антифибротическое средство [31–38].

Препарат представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Бовгиалуронидаза азоксимер обладает гиалуронидазной активностью. Субстратом являются мукополисахариды – гликозаминогликаны, составляющие основу межклеточного матрикса соединительной ткани. За счет ферментативной активности гиалуронидазы происходит расщепление гликозаминогликанов, к которым относятся: гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат. Все они – цементирующие вещества соединительной ткани. Под действием гиалуронидазы в результате деполимеризации (гидролиза) происходит потеря гликозаминоглика-

нами вязкости, способности связывать воду, ионы металлов. В итоге уменьшаются отеки, улучшается трофика тканей, рубцовая ткань уменьшается в объеме, становится более эластичной, затрудняется формирование новых коллагеновых волокон в очаге хронического воспаления. Эффективность бовгиалуронидазы азоксимера гораздо выше эффекта нативной гиалуронидазы, так как конъюгация повышает устойчивость фермента к температуре и ингибиторам, увеличивает активность и пролонгирует действие¹.

Как показали ранее проведенные исследования, введение бовгиалуронидазы азоксимера приводило к разрушению гиалуроновой кислоты. Это объясняет противофиброзное свойство, которое проявляется не только в ослаблении прогрессирования фиброза при раннем начале лечения, но и в регрессии сформировавшихся грануломатозных узелков. Бовгиалуронидаза азоксимер эффективен на этапе как профилактики и лечения раннего развития пневмофибротического процесса, так и сформированного фиброза в ткани легкого. Клинические данные подтвердили экспериментальные исследования, позволившие выявить снижение клинических и инструментальных маркеров пневмофиброза, что позволило улучшить качество жизни больных [39].

Этот препарат выпускается под торговым наименованием Лонгидаза® и производится в двух формах: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и суппозитории (вагинальные и ректальные). Показания для его применения в пульмонологии согласно инструкции: лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита, туберкулеза (кавернозно-фиброзного, инфильтративного, туберкулом). Для достижения эффекта прием бовгиалуронидазы азоксимера должен проводиться длительным курсом: 1 инъекция в 3–5 дней 2–3 мес.² Леофилизат для приготовления раствора для инъекций по 3 000 МЕ применяется по схеме: внутримышечно однократно 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций 2,5 мес. [40].

Начинать антифибротическую терапию бовгиалуронидазы азоксимером следует с 21-го дня после постановки диагноза COVID-19, подтвержденного данными исследования мазков из носа и ротоглотки методом ПЦР, желательно не позже чем через 2 мес. от начала заболевания [40]. Назначение терапии в эти сроки обусловлено тем, что, согласно современным представлениям о патоморфогенезе этого заболевания, именно к концу третьей недели заканчивается пролиферативная и начинается фибротическая стадия интерстициальной пневмонии COVID-19 [17].

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Бовгиалуронидаза азоксимер (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций). Номер регистрации ЛС-000764 от 07.05.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=879e6779-e895-41e2-9d64-3a53d58840a1&t; Государственный реестр лекарственных средств. Бовгиалуронидаза азоксимер (суппозитории вагинальные и ректальные). Номер регистрации ЛСР-002940/07 от 01.10.2007. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=879e6779-e895-41e2-9d64-3a53d58840a1&t;

² Государственный реестр лекарственных средств. Бовгиалуронидаза азоксимер (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций). Номер регистрации ЛС-000764 от 07.05.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=879e6779-e895-41e2-9d64-3a53d58840a1&t;

Суппозитории ректальные Лонгидаз® по 3 000 МЕ применяются по схеме: по 1 суппозиторию через 2–4 дня 10–20 введений курсом от 20 дней до 2 мес. При фибротическом процессе в легких у пациентов с COVID-19 возможно применение СТЕP-терапии. Сначала проводится курс парентерального введения бовгиалурионидазы азоксимера: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций Лонгидаз® по 3 000 МЕ вводится внутримышечно однократно 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций, затем проводится длительная поддерживающая терапия с ректальным введением препарата по 1 суппозиторию 1 раз в 5–7 дней в течение 3–4 мес. [40].

ВЫВОДЫ

Таким образом, фибротический процесс, возникающий в легких у больных COVID-19, является основанием для включения в комплекс реабилитационных мероприятий реконвалесцентам этого заболевания препаратов, обладающих противомышечной активностью. В качестве антифибротического средства патогенетически оправданным и целесообразным является препарат бовгиалурионидазы азоксимер.



Поступила / Received 09.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2021

Принята в печать / Accepted 27.06.2021

Список литературы

- Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964. <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>.
- Schwensen H.F., Borreschmidt L.K., Storgaard M., Redsted S., Christensen S., Madsen L.B. Fatal Pulmonary Fibrosis: A Post-COVID-19 Autopsy Case. *J Clin Pathol.* 2020;jclinpath-2020-206879. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206879>.
- Fang Y., Zhou J., Ding X., Ling G., Yu S. Pulmonary Fibrosis in Critical Ill Patients Recovered from COVID-19 Pneumonia: Preliminary Experience. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2134–2138. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.120>.
- Faverio P., De Giacomo F., Bonaiti G., Stainer A., Sardella L., Pellegrino G. et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *Int J Med Sci.* 2019;16(7):967–980. <https://doi.org/10.7150/ijms.32752>.
- George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: the Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
- McDonald L.T. Healing after COVID-19: Are Survivors at Risk for Pulmonary Fibrosis? *J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257–L265. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2020>.
- Lu Z.H., Yang C.L., Yang G.G., Pan W.X., Tian L.G., Zheng J.X. et al. Efficacy of the Combination of Modern Medicine and Traditional Chinese Medicine in Pulmonary Fibrosis Arising as a Sequelae in Convalescent COVID-19 Patients: A Randomized Multicenter Trial. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(1):31. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00813-8>.
- Военнов О.В., Загреков В. И., Бояринов Г.А., Гераскин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Медицинский альманах.* 2020;(3):15–26. Режим доступа: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2020/3-64%20сайт.pdf>.
- Vitiello A., Pelliccia C., Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. *SN Compr Clin Med.* 2020;1–4. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00487-7>.
- Wang J., Wang B.J., Yang J.C., Wang M.Y., Chen C., Luo G.X., He W.F. Research Advances in the Mechanism of Pulmonary Fibrosis Induced by Coronavirus Disease 2019 and the Corresponding Therapeutic Measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020;36(8):691–697. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132>.
- Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A., Tzanakis N., Antoniou K.M. Pulmonary Fibrosis in the Aftermath of the COVID-19 Era (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2557–2560. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980>.
- Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник.* 2020;11(2):50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.
- Schön M.P., Berking C., Biedermann T., Buhl T., Erpenbeck L., Eyerich K. et al. COVID-19 and Immunological Regulations – from Basic and Translational Aspects to Clinical Implications. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(8):795–807. <https://doi.org/10.1111/ddg.14169>.
- Головкин А.С., Кудрявцев И.Б., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):4087. Режим доступа: <https://russcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4087>.
- He X., Zhang L., Ran Q., Wang J., Xiong A., Wu D. et al. Integrative Bioinformatics Analysis Provides Insight into the Molecular Mechanisms of 2019-nCoV. *medRxiv.* 2020.02.03.20020206. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020206>.
- Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М. и др. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. *Терапия.* 2020;(5):35–46. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.35-46>.
- Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (CoVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020;11(2):21–37. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>.
- Yang J., Pan X., Wang L., Yu G. Alveolar Cells under Mechanical Stressed Niche: Critical Contributors to Pulmonary Fibrosis. *Mol Med.* 2020;26(1):95. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00223-w>.
- Zhang P., Li J., Liu H., Han N., Ju J., Kou Y. et al. Long-Term Bone and Lung Consequences Associated with Hospital-acquired Severe Acute Respiratory Syndrome: A 15-Year Follow-Up from a Prospective Cohort Study. *Bone Res.* 2020;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>.
- Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D. et al. Pulmonary Fibrosis Secondary to COVID-19: A Call to Arms? *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):750–752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8).
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical Predictors of Mortality due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Sun P., Qie S., Liu Z., Ren J., Li K., Xi J. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Single Arm Meta-Analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):612–617. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>.
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология.* 2015;25(5):600–612. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612>.
- Дворецкий Л.И. Интерстициальные заболевания легких у пожилых. *Пульмонология.* 2014;(4):91–99. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-91-99>.
- Udwadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L. Post-COVID Lung Fibrosis: The tsunami that Will Follow the Earthquake. *Lung India.* 2021;38(Suppl.):S41–S47. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_818_20.
- Peter M.G., Athol U.W., Jenkins R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: the Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
- Leo F., Wormanns D., Grohé C. COVID-19: A Pneumological Point of View – Long-Term Sequelae of COVID-19 – Implications for Follow-Up in Respiratory Medicine. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(15):1086–1092. (In German) <https://doi.org/10.1055/a-1164-4040>.
- Yu M., Liu Y., Xu D., Zhang R., Lan L., Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(6):746–755. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демур С.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016;26(4):399–421. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419>.
- Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F. et al. COVID-19 and Risk of Pulmonary Fibrosis: the Importance of Planning Ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(13):1442–1446. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>.

31. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю. Возможности применения и терапевтическая эффективность лонгидазы при патологиях соединительной ткани. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2012;11(2):40–43. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_primeneniya_i_terapiyicheskaya_effektivnost_longidazy_pri_patologiyakh_soeдинitelnoy_t.html.
32. Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Пушкарь Д.Ю. Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(3): 53–60. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615353-60>.
33. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Современные взгляды на спайочный процесс в брюшной полости при трубно-перитонеальном бесплодии. *Акушерство и гинекология*. 2016;11(1):148–152. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.148-52>.
34. Самцов А.В., Лучина Е.Н. Клинический опыт применения препаратов на основе гиалуронидазы: комплексная терапия рубцовых деформаций кожи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012;6(2):28–32. Режим доступа: <https://ekd.rusvrach.ru/ru/derm-2012-06-06>.
35. Кирюхина Т.А., Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Пульбере С.А. Эффективность лонгидазы в профилактике рубцово-склеротических процессов после оперативных вмешательств на мочевых путях. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;1(1):84–88. Режим доступа: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3210>.
36. Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ*. 2018;26(2–1):19–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Rezulytaty_primeneniya_bovgialuronidazy_azoksimeray_vkompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/
37. Стенько А.Г., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Применение конъюгированной гиалуронидазы для профилактики и лечения рубцовых деформаций. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;1(1):114–119. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1057>.
38. Балан В.Е., Журавель А.С. Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(23):50–54. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/b99/b990f1fb1bbd928c2207d1d67025211f.pdf>.
39. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзadzua Д.В., Баранова О.П., Корзина Н.В., Сперанская А.А. и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.ру*. 2011;(6): 50–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17764510>.
40. Костинов М.П. (ред.). *Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. М.: Грyппа МДВ; 2020. 112 с. Режим доступа: <https://vakcina.ru/files/tmpfiles/upload-documents/COVID-19/osnovy-immunoreabilitacii-covid19--kostinov.pdf>.

References

1. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020;2020:6175964. <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>.
2. Schwensen H.F., Borreschmidt L.K., Storgaard M., Redsted S., Christensen S., Madsen L.B. Fatal Pulmonary Fibrosis: A Post-COVID-19 Autopsy Case. *J Clin Pathol*. 2020;jclinpath-2020-206879. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206879>.
3. Fang Y., Zhou J., Ding X., Ling G., Yu S. Pulmonary Fibrosis in Critical Ill Patients Recovered from COVID-19 Pneumonia: Preliminary Experience. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2134–2138. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.120>.
4. Faverio P., De Giacomo F., Bonaiti G., Stainer A., Sardella L., Pellegrino G. et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *Int J Med Sci*. 2019;16(7): 967–980. <https://doi.org/10.7150/ijms.32752>.
5. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: the Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
6. McDonald L.T. Healing after COVID-19: Are Survivors at Risk for Pulmonary Fibrosis? *J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(2):L257–L265. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2020>.
7. Lu Z.H., Yang C.L., Yang G.G., Pan W.X., Tian L.G., Zheng J.X. et al. Efficacy of the Combination of Modern Medicine and Traditional Chinese Medicine in Pulmonary Fibrosis Arising as a Sequelae in Convalescent COVID-19 Patients: A Randomized Multicenter Trial. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):31. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00813-8>.
8. Voennov O.V., Zagrecov V.I., Boyarinov G.A., Geraskin V.A., Boyarinova L.V. Mechanisms of Pulmonary Injury Development in Patients with New Coronavirus Infection. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*. 2020;(3):15–26. (In Russ.). Available at: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2020/3-64%20сайт.pdf>.
9. Vitiello A., Pelliccia C., Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. *SN Compr Clin Med*. 2020;1–4. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00487-7>.
10. Wang J., Wang B.J., Yang J.C., Wang M.Y., Chen C., Luo G.X., He W.F. Research Advances in the Mechanism of Pulmonary Fibrosis Induced by Coronavirus Disease 2019 and the Corresponding Therapeutic Measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36(8):691–697. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132>.
11. Vasarmidi E., Tsioura E., Spandidos D.A., Tzanakis N., Antoniou K.M. Pulmonary Fibrosis in the Aftermath of the COVID-19 Era (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2557–2560. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980>.
12. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex Mechanism of COVID-19 Development. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):50–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.
13. Schön M.P., Berking C., Biedermann T., Buhl T., Erpenbeck L., Eyerich K. et al. COVID-19 and Immunological Regulations – from Basic and Translational Aspects to Clinical Implications. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(8):795–807. <https://doi.org/10.1111/ddg.14169>.
14. Golovkin A.S., Kudryatsev I.V., Dmitriev A.V., Kalinina O.V. Fibrosis of the Cardiovascular and Respiratory Systems after Suffering COVID-19: the Contribution of Immune System Factors and Genetic Predisposition. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4087. (In Russ.). Available at: <https://russjcardiol.ejpub.ru/jour/article/view/4087>.
15. He X., Zhang L., Ran Q., Wang J., Xiong A., Wu D., Chen F., Li G. Integrative Bioinformatics Analysis Provides Insight into the Molecular Mechanisms of 2019-nCoV. *medRxiv*. 2020.02.03.20020206. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020206>.
16. Zayratyants O.V., Malyavin A.G., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M. et al. Pathomorphological Changes in Lungs in Case of COVID-19 Clinical and Therapeutic Parallels. *Terapiya = Therapy*. 2020;(5):35–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.35-46>.
17. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy N.N. Pulmonary Pathology of the New Coronavirus Disease (COVID-19). The Preliminary Analysis of Post-Mortem Findings. *Klinicheskaya praktika = The Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>.
18. Yang J., Pan X., Wang L., Yu G. Alveolar Cells under Mechanical Stressed Niche: Critical Contributors to Pulmonary Fibrosis. *Mol Med*. 2020;26(1):95. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00223-w>.
19. Zhang P., Li J., Liu H., Han N., Ju J., Kou Y. et al. Long-Term Bone and Lung Consequences Associated with Hospital-acquired Severe Acute Respiratory Syndrome: A 15-Year Follow-Up from a Prospective Cohort Study. *Bone Res*. 2020;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>.
20. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D. et al. Pulmonary Fibrosis Secondary to COVID-19: A Call to Arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750–752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8).
21. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical Predictors of Mortality due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
22. Sun P., Qie S., Liu Z., Ren J., Li K., Xi J. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Single Arm Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):612–617. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>.
23. Avdeev S.N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2015;25(5):600–612. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612>.
24. Dvoretzkiy L.I. Interstitial Lung Disease in Elderly. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014;(4):91–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-04-91-99>.
25. Udawadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L. Post-COVID Lung Fibrosis: The tsunami that Will Follow the Earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S41–S47. <https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia.818.20>.
26. Peter M.G., Athol U.W., Jenkins R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: the Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
27. Leo F., Wormanns D., Grohé C. COVID-19: A Pneumological Point of View – Long-Term Sequelae of COVID-19 – Implications for Follow-Up in Respiratory Medicine. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(15):1086–1092. (In German) <https://doi.org/10.1055/a-1164-4040>.

28. Yu M., Liu Y., Xu D., Zhang R., Lan L., Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(6):746–755. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>.
29. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Demura S.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2016;26(4): 399–421. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419>.
30. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F. et al. COVID-19 and Risk of Pulmonary Fibrosis: the Importance of Planning Ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(13):1442–1446. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>.
31. Butov Yu.S., Vasenova V.Yu. Possibilities of Application and therapeutic Efficacy of Longidase in connective Tissue Pathologies. *Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya = Effective Pharmacotherapy. Dermatovenerology and Dermatocosmetology.* 2012;11(2):40–43. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_primeneniya_i_terapevticheskaya_effektivnost_longidazy_pri_patologiyakh_soedinitelnoy_t.html.
32. Zaitsev A.V., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Pushkar' D.Yu. The Use of Enzymatic Drugs in Patients with Chronic Prostatitis: the Current View. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venerology.* 2016;15(3):53–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615353-60>.
33. Smirnova L.E., Umakhanova M.M., Torchinov A.M. Current Views on Abdominal Adhesions in Tuboperitoneal Infertility. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(11):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.148-52>.
34. Samtsov A.V., Luchina E.N. Clinical Experience with of Hyaluronidase-Based Drugs: Combination Therapy for Skin Scarring Deformities. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya = Experimental and Clinical Dermatocosmetology.* 2012;(6):28–32. (In Russ.) Available at: <http://ekd.rusvrach.ru/ru/derm-2012-06-06>.
35. Kiryukhina T.A., Avdoshin V.P., Andryukhin M.I., Pulbere S.A. Efficacy of Longidaza in Prevention of Sclerous Processes after Surgery on Urinary Tracts. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine.* 2013;(1):84–88. (In Russ.) Available at: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3210>.
36. Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I. Results of the Use of Bovhyaluronidase azoximer in the complex Therapy of inflammatory Diseases of the pelvic Organs. *RMZh = RMI.* 2018;26(2–1):19–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Rezulytaty_prime-neniya_bovgialuronidazy_azoksimera_vkompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
37. Sten'ko A.G., Talibova A.M., Korchazhnikina N.B. The Use of Conjugated Hyaluronidase for the Prevention and Treatment of Scar Deformities. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal.* 2018;(1):114–119. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1057>.
38. Balan V.E., Zhuravel A.S. Opportunities for Using Hyaluronic Acid-Containing Drugs in Gynecology. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2014;(23):50–54. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/b99/b990f1fb1bbd928c2207d1d67025211f.pdf>.
39. Novikova L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V., Baranova O.P., Korzina N.V., Speranskaya A.A. et al. Effects of Longidaza in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Doctor.Ru.* 2011;(6):50–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17764510>.
40. Kostinov M.P. (ed.). *Fundamentals of Immunorehabilitation for New Coronavirus Infection (COVID-19).* Moscow: Gruppya MDV; 2020. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://vakcina.ru/files/tmpfiles/upload-documents/COVID-19/osnovy-immunoreabilitacii-covid19--kostinov.pdf>.

Информация об авторах:

Чернявская Ольга Александровна, к.м.н., доцент, заместитель директора Института общественного здоровья, заведующая кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; chernyavolga@yandex.ru

Осипов Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; doctorvolg@yandex.ru

Information about authors:

Olga A. Chernyavskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director of the Institute of Public Health, Head of the Department for Infectious Diseases, Epidemiology and Tropical Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; chernyavolga@yandex.ru

Alexander V. Osipov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department for Infectious Diseases, Epidemiology and Tropical Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; doctorvolg@yandex.ru

Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии

В.В. Салухов, Е.В. Крюков, А.А. Чугунов✉, alexandrchugun@yandex.ru, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, Р.Е. Лахин, В.В. Данцев, И.А. Степаненко, М.О. Гурба, Т.В. Степанова, А.В. Болехан, Л. Г. Аржавкина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. В статье представлена проблема использования глюкокортикостероидов при лечении пациентов с пневмониями, вызванными COVID-19, без гипоксемии. Описан опыт упреждающего применения невысоких доз глюкокортикостероидов при лечении таких пациентов в стационаре. Актуальна симплификация единой схемы патогенетической терапии глюкокортикостероидами у описанных пациентов. В статье подчеркивается эффективность раннего применения невысоких доз глюкокортикостероидов в лечении определенной когорты пациентов с COVID-19.

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность раннего применения невысоких доз метилпреднизолон® в терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, без гипоксемии для предупреждения развития осложнений и улучшения исходов заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 40 пациентов от 37 до 68 лет (средний возраст – 52 года) с диагнозом среднетяжелой и тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, без гипоксемии. Пациенты были рандомизированы в две группы: основную (n = 20) и контрольную (n = 20). Основная группа дополнительно получала метилпреднизолон®: по 7 таб. 4 мг в сутки, разделенные на 2 приема (4 – утром и 3 – днем). Оценка эффективности терапии проводилась по первичной комбинированной конечной точке исследования, которая включала прогрессирование заболевания до крайне тяжелой формы или возникновение осложнений, потребовавших перевода в отделение интенсивной терапии, или смерть пациента за период наблюдения. Вторичной комбинированной точкой исследования являлось разрешение клинических симптомов заболевания или достижение референсных значений лабораторных и инструментальных показателей.

Результаты. Летальных исходов в сравниваемых группах не наблюдалось, случаев развития крайне тяжелого течения, осложнений, потребовавших перевода в отделение интенсивной терапии, в основной группе не было.

Выводы. Раннее применение малых доз метилпреднизолон в терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, без гипоксемии снижает частоту возникновения жизнеугрожающих осложнений и улучшает исходы заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирус-ассоциированная пневмония, пневмония при COVID-19, адъювантная терапия, глюкокортикоидные препараты, метилпреднизолон, модифицированная проба Генчи, УЗИ легких

Для цитирования: Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Лахин Р.Е., Данцев В.В., Степаненко И.А., Гурба М.О., Степанова Т.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии. *Медицинский совет.* 2021;(12):162–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia

Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Aleksandr A. Chugunov✉, alexandrchugun@yandex.ru, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Roman E. Lakhin, Vladimir V. Dancev, Ivan A. Stepanenko, Mikhail O. Gurba, Tatyana V. Stepanova, Anna V. Bolekhan, Leyla H. Arzhavkina

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. The article presents the problems of the use of glucocorticosteroids in the treatment of patients with coronavirus-associated pneumonia (COVID-19) without hypoxemia. The experience of the preemptive use of low doses of glucocorticosteroids in the treatment of such patients in a hospital is described. Simplification of a unified scheme of pathogenetic therapy with glucocorticosteroids in the above patients is urgent. The article highlights the effectiveness of the early use of low doses of glucocorticosteroids in the treatment of a specific cohort of patients with COVID-19.

Objective. To assess the clinical efficacy and safety of early use of small doses of methylprednisolone in the comprehensive therapy of patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia to prevent the development of complications and improve the outcomes of the disease.

Materials and methods. The study included 40 hospitalized patients from 37 to 68 years (average age 52. years) with a diagnosis of moderate to severe COVID-19 pneumonia. Patients were randomized into two groups: the main group (n = 20) and the control

group (n = 20). The main group additionally received methylprednisolone: 4 mg tablets, 7 tablets per day, divided into 2 doses (4 tablets in the morning and 3 tablets at lunchtime). The effectiveness of the therapy was evaluated based on the primary combined endpoint of the study, which included progression of the disease to an extremely severe form or the occurrence of pulmonary and extrapulmonary complications that required transfer to the intensive care unit, or death of the patient during the follow-up period. The secondary combined endpoint of the study was resolution of clinical symptoms of the disease or achievement of reference values of laboratory and instrumental indicators.

Results. No lethal outcomes were observed in the compared groups, there were no cases of development of an extremely severe course, complications requiring transfer to the intensive care unit in the main group.

Conclusion. Early use of small doses methylprednisolone of in comprehensive therapy of patients with moderate and severe COVID-19 pneumonia reduces the incidence of life-threatening complications and improves the outcomes of the disease.

Keywords: SARS-CoV-2, coronavirus-associated pneumonia, COVID-19 pneumonia, methylprednisolone, modified Genchi's functional test, adjuvant therapy

For citation: Salukhov V.V., Kryukov E.V., Chugunov A.A., Kharitonov M.A., Rudakov Y.V., Lakhin R.E., Dancev V.V., Stepanenko I.A., Gurba M.O., Stepanova T.V., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.H. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):162–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет в мире возникли три вспышки инфекционных заболеваний, вызванных коронавирусами: SARS-CoV (2002–2004), ставший причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV – ближневосточный респираторный синдром (с 2012 г. по настоящее время) и SARS-CoV-2 (с 2019 г.). Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызвавшая пандемию в 2020 г., вызвана РНК-вирусом SARS-CoV-2 семейства *Coronaviridae*, который имеет на 79% идентичный с SARS-CoV геном. Данный вирус отнесен ко 2-й группе патогенности [1]. Российская Федерация по числу зараженных входит в первую пятерку стран, которую также составляют США, Индия, Бразилия и Франция¹. В связи с высоким уровнем смертности и отсутствием специфического и эффективного этиотропного лечения COVID-19 вызывает серьезную озабоченность всего медицинского сообщества [2].

Помимо нескольких этиотропных лекарственных средств с недоказанной эффективностью, в лечении COVID-19 применяется ряд препаратов, обладающих известным противовоспалительным действием в терапии других нозологий. Они активно изучаются в лечении COVID-19 в клинических испытаниях по всему миру.

Так, одной из групп препаратов выбора для патогенетической терапии вызванной SARS-CoV-2 пневмонии (коронавирусной пневмонии) являются глюкокортикостероиды (ГКС). К настоящему моменту уже имеется обширный опыт применения данной группы препаратов во время вспышек ТОРС (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Поэтому ГКС широко используются у пациентов с SARS-CoV-2 с начала пандемии в дополнение к другим лекарственным средствам.

Метаанализ данных рандомизированных клинических исследований по применению ГКС у пациентов с коронавирусными пневмониями, выполненный группой

экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), четко продемонстрировал эффективность использования системных ГКС у кислород-зависимых пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 [3–5].

В то же время было отмечено, что применение ГКС для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 не оказало значимого влияния на 28-дневную смертность, в связи с чем их применение у таких больных не рекомендуется (условная рекомендация, основанная на фактических данных низкой степени убедительности). Поэтому эксперты ВОЗ рекомендуют продолжить исследование по изучению возможности применения ГКС у пациентов с нетяжелым течением коронавирусной пневмонии, в т. ч. без гипоксемии². Стоит также отметить, что Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA), основываясь на результатах рандомизированного клинического исследования (РКИ) RECOVERY [6], одобрило применение дексаметазона у больных с COVID-19, нуждающихся в оксигенотерапии [7]. Дексаметазон рекомендуется принимать по следующей схеме: внутрь или парентерально в дозе 6 мг один раз в день в течение 10 дней³. Однако в данном исследовании не изучалось раннее применение дексаметазона у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 без гипоксемии ($SpO_2 > 93\%$). Также не оценивалась возможность применения ГКС для предупреждения развития осложнений и крайне тяжелого течения заболевания у данной когорты пациентов.

Проявления COVID-19 варьируются от бессимптомного течения или легкого заболевания до тяжелой прогрессирующей пневмонии с развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом [8]. Прогноз и исход заболевания в основном определяются частотой возникновения осложнений, в частности острого респираторно-

² Corticosteroids for COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.

³ EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>; Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker. Available at: <https://www.covid-trials.org/>.

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>.

го дистресс-синдрома (ОРДС) [1]. Возникновение ОРДС во многом определяется выраженностью воспалительной реакции, которая проявляется гиперцитокинемией, получившей название цитокиновый шторм, с поражением паренхимы легкого и микрососудистого русла [9, 10].

Особенности цитокинового шторма при COVID-19 в настоящее время продолжают изучаться, предпринимаются попытки выявления роли различных цитокинов (интерлейкина 1, интерлейкина 6 и др.) в патогенезе тяжелых форм заболевания [10].

В течении COVID-19 выделяются 3 периода: ранний – с 1-го по 7-й день; средний – 7–14-й дни; поздний – с 14-го дня и далее [11]. Наиболее часто ОРДС развивается в средний период, на 8–13-й день от начала заболевания, характеризующийся активной фазой иммунного ответа и развитием цитокинового шторма с поражением легочной ткани [12]. Поэтому применение ГКС в ранний период заболевания, возможно, будет упреждать развитие цитокинового шторма и возникновение осложнений, в т. ч. ОРДС.

В России применение системных ГКС (раствор дексаметазона 8–20 мг/сут или метилпреднизолона® 1 мг/кг/сут в течение 3–7 дней) рекомендовано для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и развитием синдрома активации макрофагов – вторичного гемофагоцитарного синдрома [3]. Однако возможность раннего упреждающего применения невысоких доз ГКС у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (пневмонии без гипоксемии) изучалась в единичных зарубежных и отечественных клинических исследованиях [13].

Таким образом, в лечении новой коронавирусной инфекции еще предстоит выяснить оптимальные сроки применения ГКС, подгруппы пациентов с наилучшим соотношением риска/пользы, а также оптимальную дозировку и продолжительность терапии системными ГКС в различных популяциях больных COVID-19.

Резюмируя представленные данные, актуальным становится исследование эффективности и безопасности раннего применения невысоких доз ГКС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирус-ассоциированных пневмоний без гипоксемии.

Цель – изучить клиническую эффективность и безопасность раннего применения невысоких доз метилпреднизолона® в комплексной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией без гипоксемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с 1 мая по 1 июля 2020 г. на базе 1-й кафедры и клиники терапии усовершенствования врачей имени академика Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА). Всего в исследовании приняли участие 40 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст – 52 года), с каждым из которых подписывалось информированное согласие, подтверждающее их добровольное участие в исследовании. Критерии

включения в исследование пациентов были следующие: возраст старше 18 лет; установленный диагноз «пневмония, вызванная COVID-19», подтвержденная методом забора мазка из носоглотки/ротоглотки с использованием полимеразно-цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) к SARS-CoV-2, среднетяжелого и тяжелого течения с распространенностью процесса по данным компьютерной томографии (КТ) 1, 2, 3 без гипоксемии (сатурация (SpO_2) > 93%) с длительностью гипертермии > 38 °C трое суток и более и уровнем С-реактивного белка 15–50 мг/л. Отобранные для исследования пациенты были рандомизированы методом случайной выборки (1 : 1) на две группы: получающих стандартную терапию с ГКС и без них. Степень тяжести определялась согласно диагностическим критериям, указанным во временных методических рекомендациях «Профилактика диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 7 (03.06.2020), действующих на момент исследования. Критерии среднетяжелого течения COVID-19: КТ 1–2 и SpO_2 > 93%. К тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, без гипоксемии относились пациенты с КТ 3 и SpO_2 > 93% [14].

Критериями исключения являлись следующие характеристики: индивидуальная непереносимость ГКС; наличие сопутствующих заболеваний, требующих назначения иной ГКС-терапии и (или) иной иммуномодулирующей терапии, а также ингибиторов Янус-киназ и антицитокиновых препаратов; участие пациентов в каких-либо клинических исследованиях в течение предыдущего календарного месяца.

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартное стационарное лечение в условиях 1-й кафедры и клиники терапии усовершенствования врачей имени академика Н.С. Молчанова ВМедА в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ [14]. Всем пациентам при поступлении выполнялось исследование в следующем объеме: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование легких (УЗИ). В дальнейшем ежедневно выполнялось общеклиническое обследование с регистрацией следующих клинических данных: температуры тела, сатурации крови (SpO_2), артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), модифицированной пробы Генчи (МПП), оценки симптомов заболевания и побочных эффектов.

Лабораторные методы обследования включали клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий билирубин, аспартминотрансфераза (АСТ), аланиминотрансфераза (АЛТ), фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), ферритин). Анализ содержания цитокинов в крови у пациентов с COVID-19 включал определение интерлейкина 1 (ИЛ-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 10 (ИЛ-10), γ -интерферона (ИФН γ).

На 2-е сутки от момента поступления пациентам назначались ГКС по схеме: таблетированная форма метилпреднизолона® 4 мг по 7 таб. в сутки (28 мг/сут),

разделенные на 2 приема (4 – утром и 3 – днем) в течение 7 суток с последующим снижением дозировки по 1 таб. в день до полной отмены препарата. Эффективность оценивалась по динамике лабораторных показателей. С целью оценки эффективности и безопасности приема препарата всем пациентам были выполнены 4 контрольные точки измерения изучаемых лабораторных и инструментальных показателей в рамках исследования. 1-я точка – исходная: установление диагноза, определение тяжести состояния больного, подписание информированного согласия, составление плана стационарного лечения, назначение клинических анализов крови, мочи и биохимического анализа крови (глюкоза, креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ, фибриноген, СРБ, ферритин), содержание цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН γ), МПГ и КТ ОГК, УЗИ легких посредством проведения протокола с 16-зонным исследованием обоих легких. 2-я точка – 3-и сутки от момента госпитализации: определение содержания цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН γ), 3-я точка – 7-е сутки от момента госпитализации: УЗИ легких. 4-я точка – день X, выписки пациента: УЗИ легких, клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, определение в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН γ – унифицированная оценка эффективности комплексной терапии на основании анализа клинической картины (регресс или ухудшение симптомов заболевания и (или) снижение или отсутствие снижения температуры тела $< 37,5^{\circ}\text{C}$) и динамики МПГ, УЗИ легких по 16-зонному протоколу с последующей оценкой индекса В-линий и индекса консолидации; точка X (день выписки из стационара) – оценка длительности стационарного лечения.

Критерии клинического улучшения коронавирусной пневмонии: стойкая (> 3 суток) нормализация температуры тела пациента ($< 37,5^{\circ}\text{C}$); отсутствие гнойной мокроты; ЧДД < 20 /мин; $\text{SpO}_2 \geq 95\%$, время задержки дыхания на выдохе ≥ 25 сек при МПГ; в клиническом анализе крови абсолютное количество лейкоцитов $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитов $\geq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилов $< 80\%$, палочкоядерных $< 6\%$); отсутствие отрицательной динамики по данным рентгенографии и КТ, а также уменьшение суммарного индекса В-линий и индекса консолидации по данным УЗИ.

В основную группу (ОГ) были включены 20 больных с COVID-19, которым на фоне стандартной терапии на 1-е сутки от момента поступления в стационар назначались невысокие дозы ГКС. Согласно распространенной в РФ классификации доз ГКС 28 мг метилпреднизолона относится к невысоким дозам, обладающим преимущественно противовоспалительным эффектом [15]. Группа сравнения (ГС) – 20 пациентов, репрезентативных по полу и возрасту, – получали стандартную терапию без ГКС.

Доза метилпреднизолона была определена эмпирически с учетом близкой эквивалентности в пересчете на 6 мг дексаметазона и относится к невысокой дозировке, но с сохраняющимся оптимальным противовоспалительным эффектом. По данным литературы эквивалентные дозы таблетированной формы преднизолона выше

40 мг помимо противовоспалительного оказывают выраженный иммуносупрессивный эффект с одновременным увеличением количества осложнений даже при коротких курсах применения. В связи с этим была выбрана данная доза метилпреднизолона.

Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 7) стандартная терапия включала в себя противовирусную терапию (рибавирин внутрь по 200 мг 4 р/сут в сочетании с умифеновиром внутрь по 200 мг 4 р/сут) [14], при наличии признаков бактериальной инфекции – эмпирическую антимикробную, антитромботическую, симптоматическую терапию (жаропонижающие, муколитические, противокашлевые препараты). Никто из пациентов ОГ и ГС в период лечения не получал антицитокиновые препараты и ингибиторы Янус-киназ.

Первичной комбинированной точкой исследования являлось прогрессирование COVID-19 до крайне тяжелой формы, снижение $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ с необходимостью проведения оксигенотерапии, возникновение легочных и внелегочных осложнений заболевания, потребовавших перевода в отделение интенсивной терапии, смерть пациента за период наблюдения.

Вторичной комбинированной точкой исследования считалось время купирования клинических симптомов заболевания, сроки достижения референсных значений лабораторных и инструментальных показателей, достижение критериев выписки.

Всем участникам исследования ежедневно на протяжении всего периода госпитализации выполнялась МПГ, данные которой регистрировались одним и тем же врачом-исследователем. МПГ проводилась в стандартизованных условиях выполнения, а именно: пациент начинал пробу в положении сидя, до начала пробы происходила фиксация результатов SpO_2 , а также ЧСС посредством пульсоксиметра MD 300 C2 фирмы «Армед». По истечении 30 сек и стабилизации показателей, производилась регистрация стартовых значений SpO_2 , а также ЧСС, после чего пациент выполнял дыхательный маневр по следующему алгоритму: вдох, выдох и в конце выдоха задержка дыхания. С этого момента включался секундомер. В тот момент, когда пациент совершал первый вдох, производилась регистрация времени задержки, показателей SpO_2 , а также ЧСС. Если у пациента наблюдалось снижение сатурации ниже исходных показателей, зафиксированных до пробы, то проводился замер времени до восстановления исходной сатурации, а также регистрация ЧСС. В момент восстановления исходных показателей сатурации секундомер останавливался и проводилась регистрация полученных данных. Чтобы количественно оценить изменение показателей МПГ по сравнению с исходным уровнем, определялся процент изменения (Δ) этого показателя на каждый день исследования относительно первоначального значения со 2-го по 21-й день, а также в день X по формуле:

$\Delta \text{ показателя } (\%) = (\text{значение 1-го дня} - \text{значение 2-21-го, X-го дня}) \times 100 / \text{значение 1-го дня.}$ (1)

Лабораторные исследования проводились на базе центральной клиничко-диагностической лаборатории ВМедА, где выполнялся клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Adams A1c HA-8160 (Япония). Анализ содержания цитокинов в крови у пациентов с COVID-19 включал определение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН γ .

В образцах сыворотки крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) исследовалось содержание лабораторных маркеров воспаления, таких как высокочувствительный СРБ, ферритин, фибриноген, и системной бактериальной инфекции – прокальцитонина (РСТ).

Инструментальные исследования включали проведение рентгенографии ОГК в прямой и боковой проекциях, КТ ОГК, на основании результатов которой оценивалась степень выраженности (площадь) поражения ткани легких. КТ легких выполнялось на 128-срезовом компьютерном томографе Philips Ingenuity CT. При интерпретации использовалась методика подсчета объема поражения легких, описанная в методических рекомендациях версии 2.0 [16]. КТ легких выполнялась всем пациентам при поступлении, а также исключительно при явном прогрессировании заболевания и переводе пациента в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР).

Для динамической оценки площади поражения легких использовалась методика УЗИ легких, которое проводили с помощью аппарата ультразвуковой диагностики Mindray M7 (Mindray Medical International Co., Ltd., КНР). В положении лежа пациенту выполняли сканирование по 16-зонной методике. В каждой зоне сканирования определяли ультразвуковые признаки поражения легочной ткани: признак В-линий и признак консолидации. В-линии индексировали на три степени: 1-я – до 5 В-линий в поле зрения (мало В-линий); 2-я – более 5 В-линий в поле зрения (много В-линий, отдельные сливные); 3-я – В-линии все (почти все) сливные, признак белого легкого.

Ультразвуковой признак консолидации индексировали: 1 – минимальные субплевральные изменения (объем поражения – менее 1 см от линии плевры); 2 – кортикальная консолидация (объем поражения – больше 1 см и менее чем один сегмент); 3 – консолидация больших объемов ткани легкого (объем поражения – 1 сегмент и более). Индекс В-линий и консолидации подсчитывали отдельно, суммируя баллы во всех зонах.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Категориальные данные представлены частотами и процентами, для их сравнения применялся точный критерий Фишера. При подтверждении гипотезы о нормальном распределении количественные данные представлялись в виде средних значений с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае ненормального распределения мерой центральной тенденции служила медиана, а разброс значений заключался межквартильным размахом (МКР) между квартилями первого (Q_1) и третьего (Q_3) порядка. В связи

с малым объемом выборки для анализа применялись непараметрические критерии: Манна – Уитни для сравнения групп, Вилкоксона для зависимых выборок – для оценки динамики показателя по двум временным точкам. У всех пациентов рассчитывали относительный риск (ОР) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ) прогрессирования заболевания. Для оценки взаимосвязи между количественными показателями вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, отражены в *табл. 1*. Пациенты в сравниваемых группах были однородны по полу, возрасту, срокам дебюта заболевания и наличию сопутствующих заболеваний.

Известно, что сопутствующие заболевания, как правило, являются факторами риска прогрессирования COVID-19 [17]. Группы значимо различались по степени тяжести и площади поражения легочной ткани по данным КТ. Так, ОГ включала КТ с легкой/средней степенью поражения – 30% (6 чел.), тяжелой – 70% (13 чел.), у которых сатурация крови находилась в пределах более 93%, но менее 95%. В ГС КТ с легкой/средней степенью поражения составляла 60% (12 чел.), тяжелой – 40% (8 чел.), у которых также сатурация крови находилась в пределах более 93%, но менее 95%. Сравнимые группы значимо различались по уровню СРБ и ферритина, который был выше в ОГ, что четко указывает на более тяжелое течение заболевания. Отмечается достоверная прямая корреляция между уровнями СРБ, ферритина и площадью поражения по данным КТ.

В ОГ случаев перехода в крайне тяжелое течение, осложнений и прогрессирования заболевания, потребовавших применения оксигенотерапии и (или) перевода в отделение интенсивной терапии, не было. В ГС у 4 пациентов (20%) развилось крайне тяжелое и осложненное течение заболевания, потребовавшее перевода в отделение интенсивной терапии для респираторной поддержки и применения других методов коррекции критических состояний.

Таким образом, относительный риск прогрессирования COVID-19 в ГС составил 1,6 (95% ДИ: 1,1–2,2; $p < 0,05$). Случаев госпитальной смерти в обеих группах за период наблюдения не произошло. Сроки купирования клинических симптомов заболевания (лихорадка, кашель, одышка) у пациентов обеих групп, проходивших лечение в соматическом отделении, достоверно не различались.

Исходный сывороточный уровень отдельных цитокинов в крови у пациентов обеих групп представлен в *табл. 2*.

В ОГ только сывороточный уровень ИЛ-6 значимо отличался от референсных значений. Содержание остальных цитокинов не отличалось от нормы. Общеизвестно, что сывороточный уровень ИЛ-6 коррелирует с объемом поражения легочной ткани и степенью тяжести воспалительной

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование
 ● **Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Параметр	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	p
	M ± SD		
Возраст, лет	53,6 ± 10,5	51,6 ± 7,7	> 0,05
Рост, см	173,4 ± 8,4	175,9 ± 9,3	> 0,05
Вес, кг	94,2 ± 17	90,15 ± 12,9	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 4,7	29,0 ± 2,7	> 0,05
Срок от дебюта симптомов заболевания, дни	5,4 ± 2,0	5,6 ± 2,5	> 0,05
SpO ₂ , %	94,0 ± 0,3	94,5 ± 0,2	> 0,05
Температура тела при поступлении, °C	38,2 ± 0,7	37,9 ± 0,8	> 0,05
Срок от начала заболевания до госпитализации, сутки	6,1 ± 1,2	5,5 ± 1,1	> 0,05
Среактивный белок, мг/л	44,1 ± 5,6	38,8 ± 6,3	< 0,05
Ферритин, мкг/л	837,2 ± 93,5	368,2 ± 65,1	< 0,05
Мужчины/женщины), %	70/30	75/25	> 0,05
КТ 1, 2, %	30	60	< 0,05
КТ 3, %	70	40	< 0,05
Пациенты старше 60 лет, %	80	90	> 0,05
Сахарный диабет, %	20	15	> 0,05
Ожирение, %	50	30	> 0,05
Гипертоническая болезнь, %	70	30	> 0,05
Ишемическая болезнь сердца, %	20	5	> 0,05
Хроническая сердечная недостаточность, %	20	0	> 0,05

● **Таблица 2.** Исходный уровень содержания отдельных цитокинов в крови у пациентов обеих групп, M ± SD
 ● **Table 2.** Initial blood levels of selected cytokines in patients of both groups, M ± SD

Показатель, пг/мл	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	Референсные значения
Интерлейкин 1	0,82 ± 0,12	0,85 ± 0,13	0–4,9
Интерлейкин 6	11,78 ± 2,44*	6,19 ± 1,22	0–7
Интерлейкин 10	5,37 ± 1,12	7,24 ± 1,24	0–9,1
Интерферон γ	0,65 ± 0,09	2,09 ± 0,11	0–8

Примечание. * – p < 0,05 в сравнении с группой сравнения.

реакции у пациентов с COVID-19 [18]. Поэтому повышенное исходное содержание ИЛ-6 у пациентов ОГ в сравнении с ГС было обусловлено более тяжелым течением заболевания с соответственно большим объемом поражения легочной ткани по данным КТ в этой группе [19].

Эффективность применения метилпреднизолона® оценивалась на основании снижения содержания уровня провоспалительных цитокинов, СРБ и ферритина в крови, динамики МПГ и подсчета суммарных индексов В-линий и индекса консолидации по данным УЗИ легких (табл. 3).

При межгрупповом сравнении статистически значимой разницы между группами по динамике провоспалительных

маркеров не было выявлено. Однако при анализе внутри ОГ получена статистически значимая разница между исходными и конечными уровнями ИЛ-6, СРБ и ферритина, что свидетельствует о положительном противовоспалительном эффекте ГКС.

Динамика содержания системных маркеров воспаления у обследуемых пациентов проиллюстрирована на рис. 1–3.

Известно, что ИЛ-1 и ИЛ-6 являются провоспалительными цитокинами, а ИЛ-10 – противовоспалительным цитокином. При этом ИЛ-10 подавляет воспалительные реакции и ингибирует синтез Т-хелперов, в т.ч. ИФНγ, обладающего прямой противовирусной активностью, факторов

● **Таблица 3.** Динамика содержания системных маркеров воспаления (ИЛ-6, ферритина, СРБ) в крови у обследованных пациентов, $M \pm SD$

● **Table 3.** Dynamics of content of systemic inflammatory markers (IL-6, ferritin, CRP) in the blood of examined patients, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа (n = 20)		p1	Группа сравнения (n = 20)		p2	p3
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		
Интерлейкин 6, пг/мл	11,78 ± 2,44	2,53 ± 0,06	< 0,05	6,19 ± 1,22	4,82 ± 0,17	> 0,05	> 0,05
С-реактивный белок, мг/л	44,1 ± 5,6	18,8 ± 3,9	< 0,05	38,8 ± 6,3	9,8 ± 2,3	< 0,05	> 0,05
Ферритин, мкг/л	837,2 ± 53,5	527,6 ± 43,2	< 0,05	368,2 ± 65,1	307,2 ± 35,6	> 0,05	> 0,05

Примечание. p1 – при сравнении с исходными значениями в основной группе, p2 – при сравнении с исходными значениями в группе сравнения, p3 – при сравнении между группами.

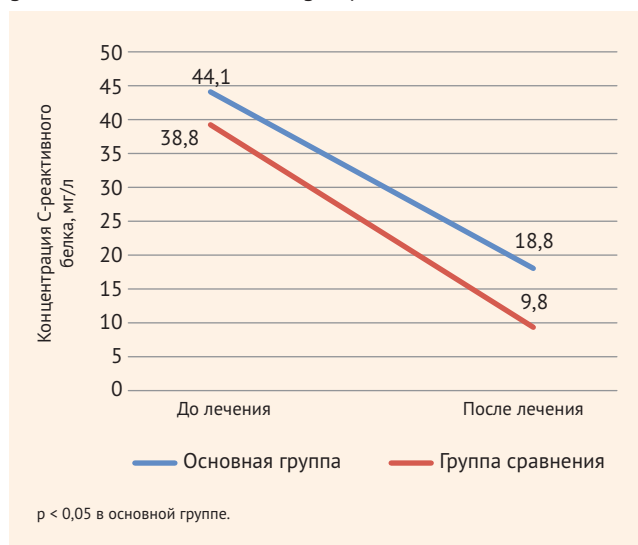
● **Рисунок 1.** Динамика содержания ИЛ-6 на фоне лечения в обеих группах

● **Figure 1.** Dynamics of IL-6 level against the background of treatment in both groups



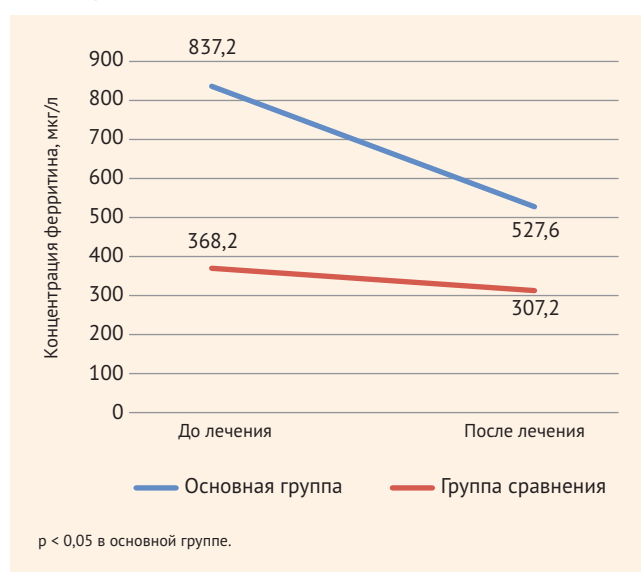
● **Рисунок 2.** Динамика содержания С-реактивного белка на фоне лечения в обеих группах

● **Figure 2.** Dynamics of C-reactive protein against the background of treatment in both groups



● **Рисунок 3.** Динамика содержания ферритина на фоне лечения в обеих группах

● **Figure 3.** Dynamics of ferritin content after treatment in both groups



некроза опухоли, интерлейкинов 2, 3 и 6, также антигенов Major Histocompatibility Complex (МНС) 2-го класса и усиливает выживаемость и пролиферацию В-клеток и продукцию антител [20].

Сроки разрешения клинических симптомов заболевания, общая продолжительность лечения и восстановления SpO_2 , длительность госпитализации представлены в *табл. 4*.

Результаты проведенного исследования показали, что сроки купирования симптомов заболевания и длительность госпитализации у пациентов обеих групп значительно не отличались. В группе пациентов, получающих ГКС, сатурация крови нормализовалась достоверно раньше, почти на трое суток, чем в группе сравнения ($5,9 \pm 1,2$ суток против $8,2 \pm 1,4$).

В ходе нашего исследования выявлено увеличение времени задержки дыхания, измеряемое при проведении МПГ, у пациентов ОГ по сравнению с ГК, что отражено в *табл. 5*.

По мнению ряда авторов, увеличение времени задержки дыхания при выполнении МПГ может свидетельствовать об улучшении функционального состояния кардиореспираторной системы [21]. При этом следует отметить, что увеличение времени задержки дыхания

● **Таблица 4.** Сроки исчезновения клинических симптомов заболевания и длительность госпитализации пациентов ($M \pm SD$)
 ● **Table 4.** Time of disappearance of clinical symptoms and duration of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	p
Сроки купирования клинических проявлений (сутки)	13,5 $\pm$ 1,4	15,2 $\pm$ 1,2	> 0,05
Сроки восстановления сатурации крови (сутки)	5,9 $\pm$ 1,2	8,2 $\pm$ 1,4	< 0,05
Длительность госпитализации (койкодни)	21,0 $\pm$ 3,7	18,5 $\pm$ 4,3	> 0,05

● **Таблица 5.** Модифицированная проба Генчи в динамике, Me (Q1; Q3)
 ● **Table 5.** Modified Genchy's test in dynamics, Me (Q1; Q3)

День исследования	Время задержки дыхания на выдохе, сек				p3
	Основная группа (n = 20)	p1	Группа сравнения (n = 20)	p2	
1	18 (10; 21)	–	21 (16; 28)	–	> 0,05
2	18 (14; 19)	> 0,05	18 (17; 25)	> 0,05	> 0,05
3	19 (13; 27)	< 0,05	24,81 (21; 27)	> 0,05	> 0,05
4	18 (13; 26)	< 0,05	25 (20; 28)	> 0,05	> 0,05
5	20 (14; 32)	< 0,05	25 (21; 28)	> 0,05	> 0,05
6	23 (20; 34)	< 0,05	24 (20; 29)	< 0,05	> 0,05
7	24 (19; 27)	< 0,05	25 (22; 28)	> 0,05	> 0,05
8	23 (18; 27)	< 0,05	27 (22; 33)	> 0,05	> 0,05
9	25 (20; 27)	< 0,05	29 (21; 42)	> 0,05	> 0,05
10	28 (24; 33)	< 0,05	26 (18; 40)	> 0,05	> 0,05
11	25 (21; 30)	< 0,05	31 (23; 39)	> 0,05	> 0,05
12	23 (22; 28)	< 0,05	34 (17; 39)	< 0,05	> 0,05
13	27 (19; 28)	< 0,05	33 (20; 39)	> 0,05	> 0,05
14	27 (22; 36)	< 0,05	31 (21; 42)	< 0,05	> 0,05
21	37 (23; 42)	< 0,05	45 (18; 76)	> 0,05	> 0,05

Примечание. p1 – при сравнении с исходными значениями в основной группе, p2 – при сравнении с исходными значениями в группе сравнения, p3 – при сравнении между группами.

в МПГ у пациентов ОГ значительно отличалось от исходного уровня начиная с 3-го дня до дня выписки. В ГС значимая динамика наблюдалась на 6-й, 12-й, 21-й дни наблюдения и в день выписки. Полученные результаты, по-видимому, отражали положительное влияние ГКС на функциональное состояние кардиореспираторной системы у пациентов с коронавирусной пневмонией без гипоксемии.

При проведении УЗИ легких на 1-е сутки обследования значимых различий между группами выявлено не было, что свидетельствовало об их однородности. Индекс консолидации на 7-е сутки по сравнению с 1-ми сутками не имел значимых различий. В группе пациентов, получающих ГКС, отмечалась стойкая тенденция к снижению величины индекса В-линий на 7-е сутки в сравнении с исходной, чего не наблюдалось в ГС (см. табл. 6). Величина индекса В-линий коррелирует с площадью зон матового стекла, выявляемых по данным КТ ОГК [22]. Таким образом, снижение величины индекса

В-линий у пациентов, получающих метилпреднизолон®, по-видимому, отражало уменьшение площади поражения легких, в т. ч. и зон матового стекла. В целом комплексное измерение данного параметра на 7-е сутки заболевания может быть использовано для оценки эффективности применения ГКС у пациентов с коронавирусной пневмонией без гипоксемии [23].

Применение ГКС не приводило к значимому влиянию на время купирования клинических симптомов заболевания и сроки достижения критериев выписки. Однако в группе пациентов, получающих невысокие дозы ГКС, не происходило прогрессирования COVID-19 до крайне тяжелой формы со снижением $SpO_2 \leq 93\%$ и необходимостью проведения оксигенотерапии, а также не развивались легочные и внелегочные осложнения заболевания, потребовавшие перевода в отделение интенсивной терапии. Важно отметить, что 4 пациента ГС были переведены в ОАиР вследствие прогрессирования степени тяжести COVID-19 ($p < 0,05$).

- **Таблица 6.** Результаты ультразвукового исследования легких по оригинальному 16-зонному протоколу, Ме (Q1; Q3)
 ● **Table 6.** Results of lung ultrasound using the original 16-zone protocol, Me (Q1; Q3)

День исследования	Параметр	Основная группа	Группа сравнения	p1	p2	p3
1	Индекс консолидации	13 (10; 17)	9 (4; 17)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	Индекс В-линий	18 (15; 22)	15 (6; 22)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
7	Индекс консолидации	10 (7; 14)	10 (4; 16)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	Индекс В-линий	9 (6; 16)	14 (7; 20)	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание. p1 – уровень значимости при сравнении между группами, p2 – при сравнении с исходными показателями в основной группе и группе сравнения, p3 – при сравнении с исходными показателями с 1-ми сутками.

В группе пациентов, получавших ГКС, отмечалась нормализация по основным маркерам системного воспалительного ответа. Несмотря на то что исходный уровень ИЛ-6 у пациентов ОГ был достоверно выше, чем в ГС, достижение его референсного значения происходило значительно быстрее в сравнении с пациентами, не получающими ГКС. Такая же динамика наблюдалась и по показателям СРБ и ферритина.

Применение метилпреднизолона® улучшило динамику по МПГ и величину индекса В-линий. Случаев возникновения нежелательных реакций или побочного действия препарата метилпреднизолон® за период наблюдения у пациентов установлено не было.

ВЫВОДЫ

1. Раннее применение невысоких доз ГКС является клинически эффективным и безопасным для предупреждения прогрессирования и улучшения исходов заболевания у пациентов со среднетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией без гипоксемии.

2. Применение невысоких доз (*per os* 28 мг/сут) метилпреднизолона® в комплексном лечении больных со сред-

нетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией без гипоксемии способствует снижению сыровоточного уровня ИЛ-6, СРБ, ферритина и уменьшению величины суммарного индекса В-линий по данным УЗИ легких, что отражало выраженный положительный противовоспалительный эффект.

3. Модифицированная проба Генчи может быть использована как метод скрининга кардиореспираторных нарушений у пациентов со среднетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией.

4. Расчет суммарного индекса В-линий по данным УЗИ легких у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной пневмонии можно использовать для оценки эффективности лечения.

Таким образом, в нашем исследовании впервые продемонстрирован клинический эффект раннего применения невысоких доз ГКС для предупреждения развития осложнений и прогрессирования заболевания у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной пневмонии без гипоксемии.



Поступила / Received 25.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2021

Принята в печать / Accepted 13.07.2021

Список литературы

- Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Новая коронавирусная инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):6–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
- Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николаев А.В., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Чугунов А.А. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. *Медицинский совет*. 2020;(21):96–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
- Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.min-zdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
- Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F., Gómez-Barquero J., Abadía-Otero J., García-Ibarbia C. et al. Methylprednisolone in Adults Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: An Open-Label Randomized Trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):303–311. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>.
- Mammen MJ., Aryal K., Alhazzani W., Alexander P.E. Corticosteroids for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):276–286. <https://doi.org/10.20452/pamw.15239>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Ledford H. Coronavirus Breakthrough: Dexamethasone Is First Drug Shown to Save Lives. *Nature*. 2020;582(7813):469. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01824-5>.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
- Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from

- Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
12. Tan W., Lu Y., Zhang J., Wang J., Dan Y., Tan Z. et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020: 03.24.20042382. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
 13. Hu Z., Lv Y., Xu C., Sun W., Chen W., Peng Z. et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients with Non-Severe COVID-19 during Pneumonia Progression. *Front Public Health.* 2020;8:355. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00355>.
 14. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020).* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 166 с. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf.
 15. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. *Глюкокортикостероидные препараты.* Смоленск; 1997. 64 с.
 16. Шлякто Е.В., Конради А.О., Айламазян Э.К., Бабенко А.Ю., Баласанянц Г.С., Барсукова И.М. и др. *Методические рекомендации, алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. Версия 2.0 от 10.06.2020.* СПб.; 2020. 179 с. Режим доступа: https://spbmiac.ru/wp-content/uploads/2020/06/COVID-19_Ver.2.0_10.06.pdf.
 17. Ou M., Zhu J., Ji P., Li H., Zhong Z., Li B. et al. Risk Factors of Severe Cases with COVID-19: A Meta-Analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e175. <https://doi.org/10.1017/S095026882000179X>.
 18. Wang H., Luo S., Shen Y., Li M., Zhang Z., Dong Y. et al. Multiple Enzyme Release, Inflammation Storm and Hypercoagulability Are Prominent Indicators for Disease Progression in COVID-19: A Multi-Centered, Correlation Study with CT Imaging Score. *SSRN.* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544837>.
 19. Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L., Borca M.V. The Role of Interleukin 6 during Viral Infections. *Front Microbiol.* 2019;10:1057. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>.
 20. Sun J., Madan R., Karp C.L., Braciale T.J. Effector T Cells Control Lung Inflammation during Acute Influenza Virus Infection by Producing IL-10. *Nat Med.* 2009;15(3):277–284. <https://doi.org/10.1038/nm.1929>.
 21. Селитренникова Т.А. Оценка состояния кардиореспираторной системы учащихся с патологией органов сенсорной системы. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта.* 2011;(2):418–422. Режим доступа: <http://lesgaft-notes.spb.ru/ru/node/5496>.
 22. Hasan A.A., Makhlof H.A. B-lines: Transthoracic Chest Ultrasound Signs Useful in Assessment of Interstitial Lung Diseases. *Ann Thorac Med.* 2014;9(2):99–103. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.128856>.
 23. Лахин Р.Е., Жирнова Е.А., Шустров В.В., Шульман С.Г., Емельянов А.А., Богомолов Б.Н. Ультразвуковая оценка маневра рекрутирования альвеол у пациентов с тяжелой пневмонией. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2019;8(4):418–422. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-418-422>.
-
- ## References
1. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel Coronavirus Infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(4):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
 2. Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Kryukov E.V., Stepanova T.V., Nikolaev A.V., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Chugunov A.A. Topical Issues of Diagnostics, Examination and Treatment of Patients with COVID-19-Associated Pneumonia in Different Countries and Continents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
 3. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagненко S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020).* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 236 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
 4. Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revilas F., Gómez-Barquero J., Abadía-Otero J., García-Ibarbia C. et al. Methylprednisolone in Adults Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: An Open-Label Randomized Trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7–8):303–311. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>.
 5. Mammen M.J., Aryal K., Alhazzani W., Alexander P.E. Corticosteroids for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):276–286. <https://doi.org/10.20452/pamw.15239>.
 6. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
 7. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
 8. Ledford H. Coronavirus Breakthrough: Dexamethasone Is First Drug Shown to Save Lives. *Nature.* 2020;582(7813):469. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01824-5>.
 9. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
 10. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
 11. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
 12. Tan W., Lu Y., Zhang J., Wang J., Dan Y., Tan Z. et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020: 03.24.20042382. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
 13. Hu Z., Lv Y., Xu C., Sun W., Chen W., Peng Z. et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients with Non-Severe COVID-19 during Pneumonia Progression. *Front Public Health.* 2020;8:355. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00355>.
 14. Lakhin R.Y., Zhirnova E.A., Shustrov V.V., Shulman S.G., Yemelyanov A.A., Bogomolov B.N. Ultrasonography in the Assessment of Lung Recruitment in Patients with Severe Pneumonia. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch» = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2019;8(4):418–422. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-418-422>.
 15. Strachunsky L.S., Kozlov S.N. *Glucocorticosteroid Drugs.* Smolensk; 1997. 64 p. (In Russ.).
 16. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Ailamazyan E.K., Babenko A.Yu., Balasanyants G.S., Barsukova I.M. et al. *Methodological Recommendations, Algorithms for the Actions of Medical Workers at Various Stages of Care, Checklists and Standard Documents Developed for the Period of the Presence and Threat of Further Spread of a New Coronavirus Infection in St Petersburg. Version 2.0, 06/10/2020.* St Petersburg; 2020. 179 p. (In Russ.) Available at: https://spbmiac.ru/wp-content/uploads/2020/06/COVID-19_Ver.2.0_10.06.pdf.
 17. Ou M., Zhu J., Ji P., Li H., Zhong Z., Li B. et al. Risk Factors of Severe Cases with COVID-19: A Meta-Analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e175. <https://doi.org/10.1017/S095026882000179X>.
 18. Wang H., Luo S., Shen Y., Li M., Zhang Z., Dong Y. et al. Multiple Enzyme Release, Inflammation Storm and Hypercoagulability Are Prominent Indicators for Disease Progression in COVID-19: A Multi-Centered, Correlation Study with CT Imaging Score. *SSRN.* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544837>.
 19. Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L., Borca M.V. The Role of Interleukin 6 during Viral Infections. *Front Microbiol.* 2019;10:1057. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>.
 20. Sun J., Madan R., Karp C.L., Braciale T.J. Effector T Cells Control Lung Inflammation during Acute Influenza Virus Infection by Producing IL-10. *Nat Med.* 2009;15(3):277–284. <https://doi.org/10.1038/nm.1929>.
 21. Selitrennikova T.A. Assessment of the State of the Cardiorespiratory System of Students with Pathology of Organs of the Sensory System. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta = Lesgaft University Scientific Notes.* 2011;(2):418–422. (In Russ.) Available at: <http://lesgaft-notes.spb.ru/ru/node/5496>.
 22. Hasan A.A., Makhlof H.A. B-lines: Transthoracic Chest Ultrasound Signs Useful in Assessment of Interstitial Lung Diseases. *Ann Thorac Med.* 2014;9(2):99–103. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.128856>.
 23. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagненко S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 7 (06/03/2020).* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 166 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf.

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович, чл.- корр. РАН, д.м.н., начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SPIN-код: 3900-3441; evgeniy.md@mail.ru

Чугунов Александр Алексеевич, адъюнкт при 1-й кафедре и клинике (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-2532-6133; SPIN-код: 3839-7619; alexandrchugun@yandex.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN-код: 5864-3853; rudakov_yura@mail.ru

Лахин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6819-9691; SPIN-код: 7261-9985; doctor-lahin@yandex.ru

Данцев Владимир Викторович, д.м.н., начальник кафедры фтизиатрии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-9621-5393; SPIN-код: 7530-6128; vladimirdancev@yandex.ru

Степаненко Иван Александрович, к.м.н., старший ординатор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6436-5656; SPIN-код: 9174-8800; icept@rambler.ru

Гурба Михаил Олегович, ординатор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-2257-5556; SPIN-код: 9736-2989; mikhail.gurba@yandex.ru

Степанова Татьяна Валерьевна, ординатор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7177-2575; SPIN-код: 3580-0596; stepanovatatyana1998@gmail.com

Болекхан Анна Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела организации научной работы и подготовки педагогических кадров, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-1301-348X; SPIN-код: 5182-8600; a.bolekhan@gmail.com

Аржавкина Лейла Гусейновна, к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-5198-874X; SPIN-код: 8359-4200; vanadzor_@rambler.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1851-0941; vlasaluk@yandex.ru.

Evgeniy V. Kryukov, Corr. Member RAS, Head, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8396-1936; evgeniy.md@mail.ru

Aleksandr A. Chugunov, Adjunct at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-2532-6133; alexandrchugun@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6521-7986; micjul11@yandex.ru

Yuriy V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7914-6173; rudakov_yura@mail.ru

Roman E. Lakhin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6819-9691; doctor-lahin@yandex.ru

Vladimir V. Dancev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Phthiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-9621-5393; vladimirdancev@yandex.ru

Ivan A. Stepanenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Resident of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6436-5656; icept@rambler.ru

Mikhail O. Gurba, Resident of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-2257-5556; mikhail.gurba@yandex.ru

Tatyana V. Stepanova, Resident of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7177-2575; stepanovatatyana1998@gmail.com

Anna V. Bolekhan, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department for Organization of Scientific Work and Training of Pedagogical Personnel, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-1301-348X; a.bolekhan@gmail.com

Leyla H. Arzhavkina, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5198-874X; vanadzor_@rambler.ru

Изучение вирулицидной активности средства МестаМидин®-нос в отношении возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний

А.А. Штро✉, anna.shtro@influenza.spb.ru, А.В. Галочкина, Ю.В. Николаева, Г.Д. Петухова, В.А. Федорова, Д.А. Лиознов

Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

Резюме

Введение. Респираторные заболевания всегда представляли собой серьезную угрозу общественному здоровью, однако в 2020 г. обстановка существенно ухудшилась вследствие быстрого развития коронавирусной инфекции COVID-19. В связи с отсутствием доступных средств этиотропной терапии и пока еще недостаточным охватом широких слоев населения вакцинацией важное место в предупреждении распространения инфекции играют дезинфицирующие средства, а также препараты местного действия, препятствующие проникновению вируса в организм.

Цель. Исследовать вирулицидную активность средства МестаМидин®-нос в отношении респираторных вирусов, а именно вирусов гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиального, аденовируса и сезонного коронавируса.

Материалы и методы. Настоящее исследование проведено суспензионным методом согласно методическим указаниям МУ 3.5.2431-08 «Изучение и оценка вирулицидной активности дезинфицирующих средств».

Результаты. Показано, что для всех исследованных вирусов применение препарата в течение 60 мин приводило к полному (до 0 lg ТИД₅₀) либо достаточному (4 lg ТИД₅₀) снижению вирусного титра. В случае исследования препарата с белковой нагрузкой (имитирующей сильное органическое загрязнение) эффективность препарата существенно снижалась в отношении вирусов гриппа А, одного из штаммов вируса гриппа В, аденовируса и сезонного коронавируса.

Заключение. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод об эффективном ингибировании возбудителей гриппа и ОРЗ с помощью средства МестаМидин®-нос в условиях отсутствия сильного органического загрязнения.

Ключевые слова: профилактические средства, респираторные заболевания, грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, сезонный коронавирус

Для цитирования: Штро А.А., Галочкина А.В., Николаева Ю.В., Петухова Г.Д., Федорова В.А., Лиознов Д.А. Изучение вирулицидной активности средства МестаМидин®-нос в отношении возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2021;(12):174–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-174-180>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of the medicine MestaMidin®-nos virucidal activity of against influenza and ARD pathogens

Anna A. Shtro✉, anna.shtro@influenza.spb.ru, Anastasia V. Galochkina, Yulia V. Nikolaeva, Galina D. Petukhova, Viktoria A. Fedorova, Dmitry A. Lioznov

Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

Introduction. Respiratory diseases have always been a serious threat to public health, but in 2020 the situation deteriorated significantly due to the rapid development of the coronavirus infection COVID-19. Due to the lack of available means of etiotropic therapy and the still insufficient coverage of the general population with vaccination, disinfectants, as well as topical preparations that prevent the penetration of the virus into the body, play an important role in preventing the spread of infection.

Aim of the study. This work is devoted to the study of the virucidal activity of the medicine Mestamidin-nos against respiratory viruses, namely influenza A and B viruses, parainfluenza, respiratory syncytial, adenovirus and seasonal coronavirus.

Materials and methods. This study was carried out by the suspension method according to MU 3.5.2431-08 "Study and assessment of the virucidal activity of disinfectants".

Results. It was shown that for all studied viruses the use of the compound for 60 minutes led to a complete (up to 0 lgTID₅₀) or sufficient (4 lgTID₅₀) decrease in the viral titer. In the case of a study of a compound with a protein load (imitating strong organic pollution), the effectiveness of the compound was significantly reduced against influenza A viruses, one of the strains of influenza B virus, adenovirus and seasonal coronavirus.

Conclusion. Based on the results of the study, it can be concluded that the effective inhibition of pathogens of influenza and acute respiratory infections using the compound MestaMidin®-nos in the absence of strong organic pollution.

Key words: prophylactic agents, respiratory diseases, influenza, parainfluenza, respiratory syncytial virus, adenovirus, seasonal coronavirus

For citation: Shtro A.A., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Petukhova G.D., Fedorova V.A., Lioznov D.A. Study of the medicine MestaMidin®-nos virucidal activity of against influenza and ARD pathogens. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):174–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-174-180>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Респираторные заболевания всегда являлись острой медико-социальной проблемой, приводящей к ежегодным эпидемиям, поражающим большую часть человеческой популяции. В 2020 г. пандемия COVID-19 охватила весь земной шар и продолжается в настоящее время; количество погибших от нее уже превышает 4 млн чел.¹, а точные значения экономического ущерба как от самой инфекции, так и от предпринятых для ее ограничения карантинных мер еще только предстоит подсчитать.

Впервые данный вирус был обнаружен декабре 2019 г. в китайском городе Ухань (Wuhan) [1], передача вируса в основном осуществляется при прямом контакте или воздушно-капельным путем [2, 3], особенно эффективно это происходит в случае длительного пребывания людей в замкнутом пространстве, например в ресторанах [4–7]. Также отмечены случаи сохранения жизнеспособного вируса в фекалиях [8]. Большую роль в распространении коронавирусной инфекции играют пациенты, переносящие болезнь бессимптомно, поскольку чувствуют себя относительно хорошо и не видят смысла в соблюдении повышенных мер безопасности [9].

Помимо этого, самого актуального на сегодняшний момент коронавируса, в человеческой популяции постоянно циркулируют несколько вариантов, способных вызывать острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) разной степени тяжести – это коронавирусы 229E, OC43, NL63 и HKU1 [10–12], а в прошлом человечество уже сталкивалось со вспышкой SARS (атипичной пневмонией) [13] и MERS (ближневосточным респираторным синдромом, случаи заболевания которого встречаются до сих пор) [14].

До начала коронавирусной пандемии самой распространенной респираторной инфекцией являлся грипп, которым ежегодно заболевают до 15% населения Земли, причем для нескольких сотен тысяч человек это заболевание заканчивается летальным исходом² [15, 16]. Высокая скорость накопления мутаций дает вирусу гриппа возможность ускользать от иммунной системы хозяина, что приводит к необходимости ежегодно изменять состав вакцин, предназначенных для защиты населения в текущий эпидемический сезон [17].

Вирусы парагриппа человека, респираторно-синцициальный вирус и аденовирусы известны прежде всего как возбудители респираторной инфекции у людей всех возрастных групп. Наиболее тяжело эти

инфекции протекают у детей первых лет жизни, пожилых и у людей с иммунодефицитом вследствие сильной интоксикации и развития ряда осложнений, таких как вторичная бактериальная пневмония, симптом ложного крупа, бронхолит [18–20].

Распространенность респираторных инфекций, легкость их передачи и тяжесть последствий говорят о необходимости разработки мер для предотвращения их дальнейшего распространения, в т. ч. путем разработки новых средств дезинфекции и антисептиков.

Одним из известных высокоэффективных дезинфицирующих агентов является октенидина дигидрохлорид, который был открыт еще в 1985 г. [21] и с тех пор входит в состав многих антисептических средств, в частности для обработки инструментов хирургов при проведении оперативного вмешательства [22]. Это вещество проявило высокую бактерицидную активность в отношении широкого спектра бактерий, в частности *St. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [23, 24], при этом не приводя к развитию резистентности [25]. Однако вирулицидное действие данного вещества изучено существенно меньше, хотя есть данные о его небольшой активности в отношении коронавируса [26].

Цель – изучить вирулицидную активность средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тестируемое средство: средство для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос. Представляет собой прозрачный бесцветный или слегка окрашенный вязкий раствор.

Состав: пропиленгликоль – 100 мг, декспантенол – 10 мг, гидроксизтилцеллюлоза – 8 мг, октенидина дигидрохлорид – 0,25 мг, вода для инъекций – до 1 мл.

Клеточные культуры: в работе были использованы культуры клеток MDCK (почечный эпителий спаниеля), HEP-2 (эпидемиоидная карцинома гортани человека), A549 (карцинома легкого человека) и Vero E6 (почка зеленой мартышки).

Вирусы: в работе использовали вирусы гриппа А (A/PR/8/34(H1N1), A/Aichi/2/68(H3N2)) и вирусы гриппа В (B/Florida/04/06, B/Malaysia/2506/04). Также был использован вирус парагриппа человека 3-го типа (штамм III v2932), респираторно-синцициальный вирус (штамм A2), аденовирус человека 5-го типа (штамм Аденоид 75) и сезонный коронавирус человека OC43 (клинический изолят).

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>.

² Disease Burden of Influenza. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИРУЛИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ

К вирусосодержащей суспензии добавляли тестируемое средство в соотношении 1 : 9 (1 объем вируса и 9 объемов средства) без белковой нагрузки и с ней (с добавлением 40%-й инактивированной сыворотки крови крупного рогатого скота). Полученную смесь (с сывороткой и без нее) выдерживали при комнатной температуре 20 ± 2 °C в течение 15, 30 и 60 мин, нейтрализовывали 60–80%-й сывороткой крови крупного рогатого скота, инактивированной при 56 °C в течение 30 мин в соотношении 1 : 1 (1 объем смеси и 1 объем нейтрализатора). Далее пробу с нейтрализатором встряхивали в течение 5–10 мин и использовали для определения титра вируса в соответствующей культуре клеток.

В качестве отрицательного контроля использовали смесь вируса и поддерживающей среды в соотношении 1 : 9 без белковой нагрузки и с ней (с добавлением 40%-й инактивированной сыворотки крови крупного рогатого скота).

В экспериментах с вирусами гриппа А и В после окончания срока инкубации титр вируса определяли с помощью реакции гемагглютинации (РГА), инфекционную активность вируса парагриппа 3-го типа, аденовируса

и коронавируса человека ОС43 оценивали при помощи регистрации вирусспецифического цитопатогенного действия в лунках, а также МТТ-теста, в эксперименте с респираторно-синцитиальным вирусом А2 использовали метод иммуноферментного анализа.

Титр вируса рассчитывали по методу Риди и Менча [27] и выражали в 50%-х тканевых инфекционных дозах (ТИД₅₀) на 200 мкл объема. Согласно использованным при проведении данной работы методическим указаниям³ критерием эффективности препарата служили снижение титра вируса на 4 lg ТИД₅₀ или полная инактивация вируса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе эксперимента оценивали титр вируса после смешивания с исследуемым средством через 15, 30 и 60 мин после начала инкубации. Результаты исследования вирулицидной активности средства без использования белковой нагрузки представлены в *табл. 1* и на *рис. 1*.

³ МУ 3.5.2431–08 Изучение и оценка вирулицидной активности дезинфицирующих средств. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4781.

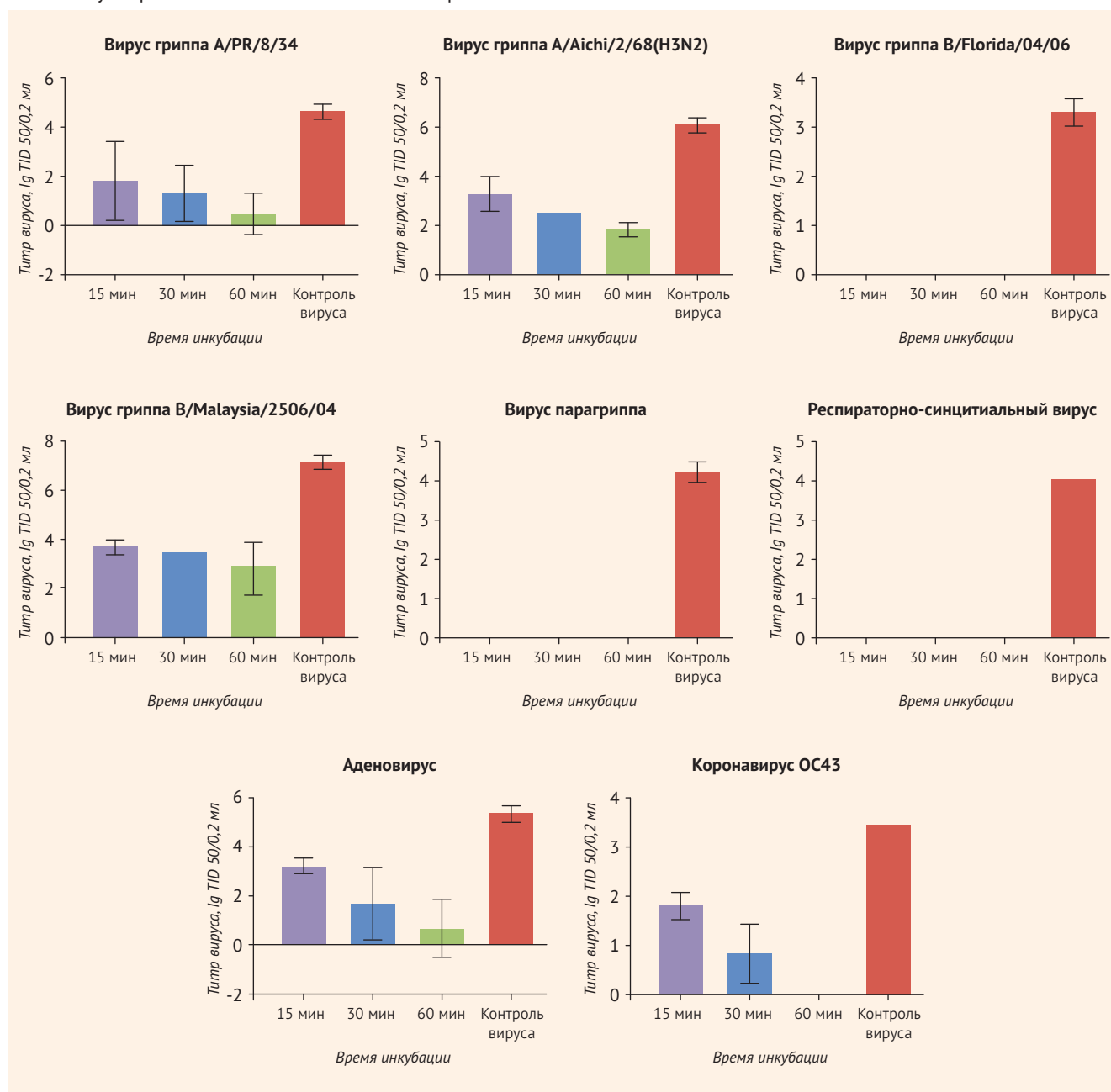
● **Таблица 1.** Результаты исследования вирулицидной активности средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении вирусов гриппа и острых респираторных заболеваний суспензионным методом в отсутствие белковой нагрузки
● **Table 1.** Results of nasal mucosal virulicide activity of MestaMidin®-nose against influenza viruses and acute respiratory diseases by suspension method in the absence of protein load

Вирус	Время воздействия, мин			Контроль вируса
	15	30	60	
A/PR/8/34	2,0 ± 1,8	1,3 ± 1,2	0,5 ± 0,8	4,7 ± 0,3
	p = 0,0378	p = 0,0170	p = 0,0047	–
A/Aichi/2/68 (H3N2)	3,3 ± 0,8	2,5 ± 0	1,8 ± 0,3	6,2 ± 0,3
	p = 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	–
B/Florida/04/06	0	0	0	3,3 ± 0,3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	–
B/Malaysia/2506/04	3,7 ± 0,3	3,5 ± 0	2,8 ± 1	7,2 ± 0,3
	p = 0,0002	p = 0,0001	p < 0,0001	–
Вирус парагриппа	0	0	0	4,2 ± 0,3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	–
Респираторно-синцитиальный вирус	0	0	0	4,0 ± 0
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	–
Аденовирус	3,2 ± 0,3	1,7 ± 1,4	0,7 ± 1,2	5,3 ± 0,3
	p = 0,0692	p = 0,0044	p = 0,0009	–
Коронавирус ОС43	1,8 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0	3,5 ± 0
	p = 0,0007	p < 0,0001	p < 0,0001	–

Примечание. p – достигаемый уровень значимого отличия средних значений образцов при сравнении с контролем вируса при использовании критерия Даннетта. Красным цветом выделены значения p ниже 0,05.

● **Рисунок 1.** Результаты исследования вирулицидной активности средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении вирусов гриппа и острых респираторных заболеваний суспензионным методом без использования белковой нагрузки

● **Figure 1.** Results of nasal mucosal virulicide activity of MestaMidin®-nose against influenza viruses and acute respiratory diseases by suspension method without the use of protein load



Согласно данным, представленным в табл. 1, применение средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос без белковой нагрузки приводило к достоверному снижению титра вируса гриппа А/PR/8/34 (H1N1) по сравнению с контролем уже через 15 мин после начала обработки. Максимальное снижение титра вируса (Δ lg TID₅₀/0,2 мл = 4,2; $p = 0,0047$) по сравнению с контролем достигается через 60 мин от момента добавления средства в пробу. Сходный эффект наблюдается и для вируса гриппа А/Aichi/2/68 (H3N2), где максимальное снижение титра

вируса на 4,4 lg TID₅₀/0,2 мл ($p < 0,0001$) отмечается через 60 мин от момента добавления средства в пробу, а также вируса гриппа В/Malaysia/2506/04 (Δ lg TID₅₀/0,2 мл = 3,5; $p < 0,0001$). Также средство полностью инактивирует вирус гриппа В/Florida/04/06, вирус парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус уже через 15 мин после начала обработки. В случае аденовируса использование средства приводило к достоверному снижению вирусного титра по сравнению с контролем через 30 мин после начала обработки (Δ lg TID₅₀/0,2 мл = 3,6; $p = 0,0044$). Титры коронавируса OC43 были существенно

снижены по сравнению с контролем уже через 15 мин после начала обработки.

Также оценивалась эффективность средства при использовании белковой нагрузки, имитирующей сильное органическое загрязнение. Результаты представлены в табл. 2 и на рис. 2.

В случае добавления белковой нагрузки, имитирующей органическое загрязнение, использование препарата не приводило к достоверному снижению титра вирусов гриппа A/PR/8/34, A/Aichi/2/68(H3N2), B/Malaysia/2506/04 и аденовируса в исследуемых образцах по сравнению с контролем. При этом для вируса гриппа B/Florida/04/06, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса OC43 и вируса парагриппа существенного влияния белкового загрязнения на эффективность исследуемого препарата не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведения настоящего исследования показано, что средство МестаМидин®-нос вызывает существенное снижение титра всех использованных в работе респираторных вирусов при условии отсутствия сильного

органического загрязнения. В случае наличия такового загрязнения вирулицидный эффект средства снижается для части вирусов, причем в этот список входят три из четырех использованных штаммов вируса гриппа, а также аденовирус.

Органическая нагрузка, созданная с помощью сыворотки КРС, используется при исследовании дезинфицирующих средств и приборов для имитации загрязнения кровью и фекалиями. Такие загрязнения встречаются на материалах и предметах, непосредственно контактирующих с пациентами.

Поскольку средство МестаМидин®-нос предназначено для орошения полости носа здоровых людей в качестве профилактики заражения респираторными инфекциями, сильная органическая нагрузка в месте контакта вируса и средства возможна только в случаях носового кровотечения, интенсивного воспалительного процесса и других патологических процессов, связанных с выделением большого количества белка. Таким образом, можно предположить, что в отсутствие описанных выше симптомов вирулицидная эффективность исследуемого средства при интраназальном применении не будет снижена.

● **Таблица 2.** Результаты исследования вирулицидной активности средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении вирусов гриппа и острых респираторных заболеваний суспензионным методом в присутствии белковой нагрузки

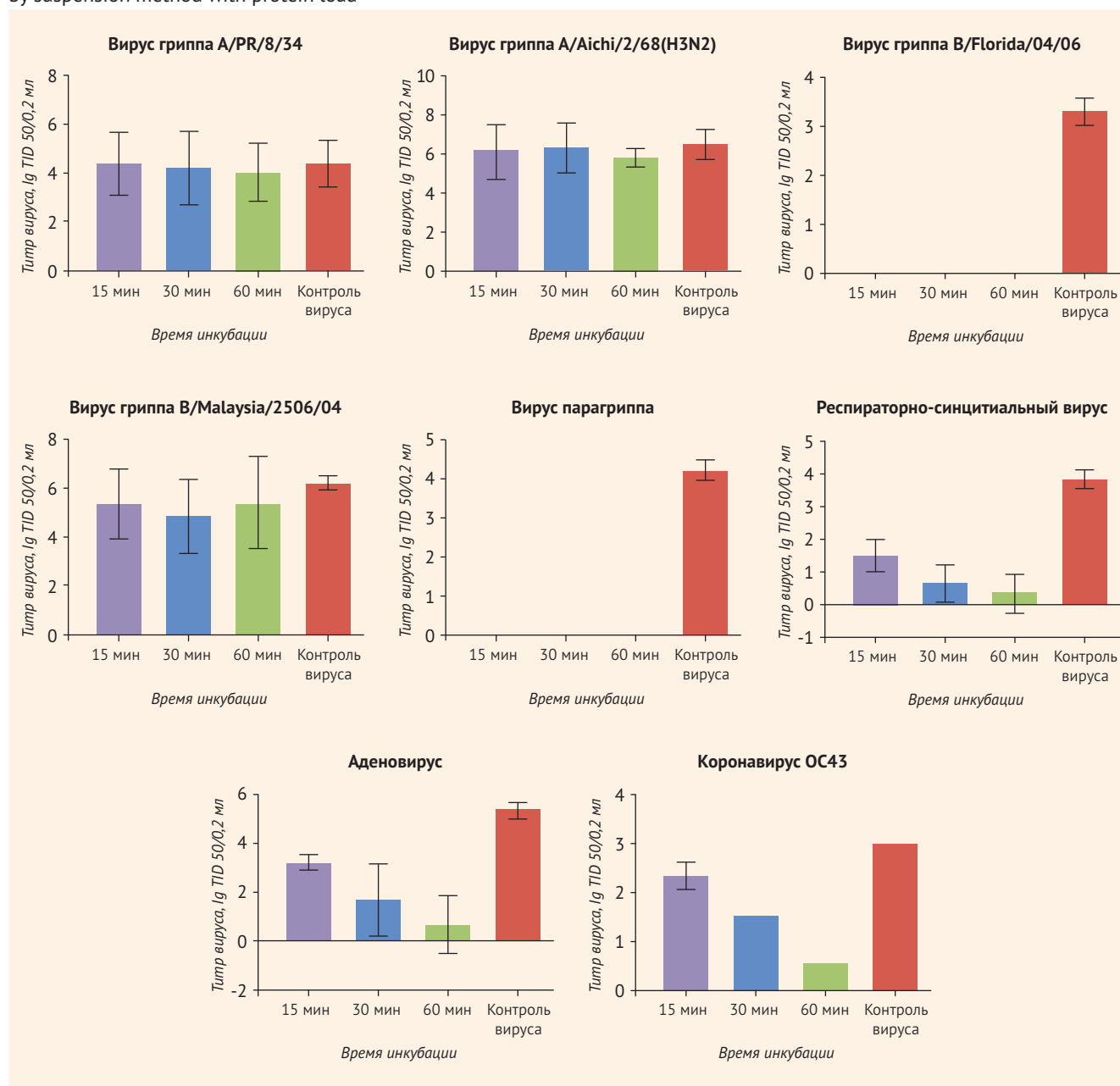
● **Table 2.** Results of the study of the virulicide activity of the nasal mucosal agent MestaMidin®-nose against influenza viruses and acute respiratory diseases by suspension method in the presence of protein load

Вирус	Время воздействия, мин			Контроль вируса
	15	30	60	
A/PR/8/34	4,5 ± 1,3	4,3 ± 1,5	4,2 ± 1,2	4,5 ± 1,0
	p > 0,9999	p > 0,9999	p > 0,9999	–
A/Aichi/2/68 (H3N2)	6,3 ± 1,4	6,5 ± 1,3	6,0 ± 0,5	6,7 ± 0,8
	p > 0,9999	p > 0,9999	p > 0,9999	–
B/Florida/04/06	0	0	0	3,2 ± 0,3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	–
B/Malaysia/2506/04	5,3 ± 1,4	4,8 ± 1,5	5,3 ± 1,9	6,2 ± 0,3
	p > 0,9999	p = 0,8516	p > 0,9999	–
Вирус парагриппа	0	0	0	4,2 ± 0,3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	–
Респираторно-синцитиальный вирус	1,5 ± 0,5	0,7 ± 0,6	0,3 ± 0,6	3,8 ± 0,3
	p = 0,0013	p = 0,0002	p < 0,0001	–
Аденовирус	4,5 ± 0	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,3	5,0 ± 0,5
	p = 0,2830	p = 0,7245	p = 0,7245	–
Коронавирус OC43	2,3 ± 0,3	1,5 ± 0	0,5 ± 0	3,0 ± 0
	p = 0,0014	p < 0,0001	p < 0,0001	–

Примечание. p – достигаемый уровень значимого отличия средних значений образцов при сравнении с контролем вируса при использовании критерия Даннетта. Красным цветом выделены значения p ниже 0,05.

● **Рисунок 2.** Результат исследования вирулицидной активности средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении вирусов гриппа и острых респираторных заболеваний суспензионным методом с белковой нагрузкой

● **Figure 2.** Results of nasal mucosal virulicide activity of MestaMidin®-nose against influenza and acute respiratory viruses by suspension method with protein load



ВЫВОДЫ

Проведено исследование вирулицидной активности средства МестаМидин®-нос в отношении вирусов – возбудителей гриппа и ОРЗ человека. Для всех исследованных вирусов применение препарата в течение 60 мин и менее приводило к полному (до 0 lg ТИД₅₀) или достаточному (более 4 lg ТИД₅₀) снижению вирусного титра.

В случае исследования препарата с белковой нагрузкой (имитирующей сильное органическое загрязнение) эффективность препарата существенно снижалась в отношении вирусов гриппа А, одного из штаммов вируса гриппа В, аденовируса и коронавируса OC43.

Таким образом, можно сделать вывод об эффективном ингибировании возбудителей гриппа и ОРЗ с помощью средства МестаМидин®-нос в условиях отсутствия сильного органического загрязнения.

Полученные данные обосновывают возможность проведения клинических исследований для оценки эффективности препарата МестаМидин®-нос для профилактики и терапии ОРВИ, в т. ч. гриппа и коронавирусной инфекции.



Поступила / Received 03.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2021
Принята в печать / Accepted 17.07.2021

Список литературы / References

- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Mürbe D, Kriegel M, Lange J, Schumann L, Hartmann A, Fleischer M. Aerosol emission of child voices during speaking, singing and shouting. *medRxiv*. 2020;09.17.20196733. <https://doi.org/10.1101/2020.09.17.20196733>.
- Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 Virus by Droplets and Aerosols: A Critical Review on the Unresolved Dichotomy. *Environ Res*. 2020;188:109819. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109819>.
- Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice – Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(19):606–610. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>.
- Morawska L, Milton D.K. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2311–2313. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>.
- Tang S, Mao Y, Jones R.M., Tan Q, Ji J.S., Li N et al. Aerosol Transmission of SARS-CoV-2? Evidence, Prevention and Control. *Environ Int*. 2020;144:106039. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106039>.
- Lu J, Gu J, Li K, Xu W, Lai Z et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1628–1631. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>.
- Kang M, Wei J, Yuan J, Guo J, Zhang Y, Hang J et al. Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):974–980. <https://doi.org/10.7326/M20-0928>.
- Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362–367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>.
- Almeida J.D., Tyrrell D.A. The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses That Grow in Organ Culture. *J Gen Virol*. 1967;1(2):175–178. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-1-2-175>.
- Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., Huang Y. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884–895. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.2.884-895.2005>.
- Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink M.F., Vermeulen-Oost W, Berkhout R.J., Wolthers K.C. et al. Identification of a New Human Coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368–373. <https://doi.org/10.1038/nm1024>.
- Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2431–2441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032498>.
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
- Li L, Wong J.Y., Wu P, Bond H.S., Lau E.H.Y., Sullivan S.G., Cowling B.J. Heterogeneity in Estimates of the Impact of Influenza on Population Mortality: A Systematic Review. *Am J Epidemiol*. 2018;187(2):378–388. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx270>.
- Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S. et al. Estimates of Global Seasonal Influenza-Associated Respiratory Mortality: A Modelling Study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
- Das S.R., Hensley S.E., Ince W.L., Brooke C.B., Subba A., Delboy M.G. et al. Defining Influenza A Virus Hemagglutinin Antigenic Drift by Sequential Monoclonal Antibody Selection. *Cell Host Microbe*. 2013;13(5):314–323. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.02.008>.
- Bont L., Checchia P.A., Fauroux B., Figueras-Aloy J., Manzoni P., Paes B. et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. 2016;5(3):271–298. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0123-0>.
- Reed G., Jewett P.H., Thompson J., Tollefson S., Wright P.F. Epidemiology and Clinical Impact of Parainfluenza Virus Infections in Otherwise Healthy Infants and Young Children < 5 Years Old. *J Infect Dis*. 1997;175(4):807–813. <https://doi.org/10.1086/513975>.
- Lynch J.P. 3rd, Kajon A.E. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):586–602. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584923>.
- Sedlock D.M., Bailey D.M. Microbicidal Activity of Octenidine Hydrochloride, a New Alkanediybis [Pyridine] Germicidal Agent. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(6):786–790. <https://doi.org/10.1128/AAC.28.6.786>.
- Obermeier A., Schneider J., Föhr P., Wehner S., Kühn K.D., Stemmerger A. et al. In vitro Evaluation of Novel Antimicrobial Coatings for Surgical Sutures Using Octenidine. *BMC Microbiol*. 2015;15:186. <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0523-4>.
- Amalaradjou M.A., Venkitanarayanan K. Antibiofilm Effect of Octenidine Hydrochloride on Staphylococcus aureus, MRSA and VRSA. *Pathogens*. 2014;3(2):404–416. <https://doi.org/10.3390/pathogens3020404>.
- Zumtobel M., Assadian O., Leonhard M., Stadler M., Schneider B. The Antimicrobial Effect of Octenidine-Dihydrochloride Coated Polymer Tracheotomy Tubes on Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa Colonisation. *BMC Microbiol*. 2009;9:150. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-150>.
- Al-Doori Z., Goroncy-Bernes P., Gemmell C.G., Morrison D. Low-Level Exposure of MRSA to Octenidine Dihydrochloride Does Not Select for Resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(6):1280–1281. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm092>.
- Meister T.L., Brüggemann Y., Todt D., Conzelmann C., Müller J.A., Groß R. et al. Virucidal Efficacy of Different Oral Rinses Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1289–1292. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa471>.
- Reed L.J., Muench H. A Simple Method of Estimating Fifty Percent Endpoints. *Am J Epidemiol*. 1938;27(3):493–497. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408>.

Информация об авторах:

Штро Анна Андреевна, к.б.н., заведующий лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0002-2295-1881; anna.shtro@influenza.spb.ru

Галочкина Анастасия Валерьевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0002-3208-8006; nastyagalochkina@yandex.ru

Николаева Юлия Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0001-6396-3144; y.v.nikolaeva@yandex.ru

Петухова Галина Дмитриевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0001-9312-4739; gala.iem@gmail.com

Федорова Виктория Александровна, к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0001-8087-6958; victoria.fedorova@influenza.spb.ru

Люзнов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., директор, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0003-3643-7354; dlioznov@yandex.ru

Information about the authors:

Anna A. Shtro, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory for Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0002-2295-1881; anna.shtro@influenza.spb.ru

Anastasia V. Galochkina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0002-3208-8006; nastyagalochkina@yandex.ru

Yulia V. Nikolaeva, Junior Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-6396-3144; y.v.nikolaeva@yandex.ru

Galina D. Petukhova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-9312-4739; gala.iem@gmail.com

Viktoria A. Fedorova, Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-8087-6958; victoria.fedorova@influenza.spb.ru

Dmitry A. Lioznov, Dr. Sci. (Med.), Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0003-3643-7354; dlioznov@yandex.ru

Рациональная муколитическая терапия при респираторных заболеваниях: клиническая интерпретация фармакологических свойств для обоснованного выбора

Н.Б. Лазарева^{1✉}, ORCID: 0000-0001-6528-1585, natalia.lazareva@gmail.com

М.Л. Максимов^{2,3}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, 68921@list.ru

И.В. Кукус⁴, ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

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

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская д. 2, корп. 1

Резюме

Респираторные заболевания остаются распространенной группой заболеваний в практике терапевтов и пульмонологов. В настоящее время существуют различные протоколы лечения пациентов с респираторными заболеваниями, где одной из фармакологических групп являются муколитические препараты. Они влияют на физические и химические свойства мокроты посредством расщепления сложных муцинов, что ведет к ее разжижению. Показаниями для применения препаратов этой группы являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой. В статье рассматриваются возможности терапии нескольких респираторных заболеваний с помощью муколитической терапии, приведена сравнительная характеристика препаратов данной фармакологической группы. Подробно рассмотрены клинико-фармакологические эффекты эрдостеина: муколитический, антиоксидантный, противовоспалительный, иммуномодулирующий. Данные свойства лекарственного средства крайне важны в условиях клинической практики, т. к., помимо самих муколитических свойств, у пациента возникает множество неблагоприятных процессов из-за воспаления. Все это связано с дополнительными повреждающими факторами в отношении тканей, а также может свидетельствовать о повышенном риске развития осложнений. Таким образом, представлено многоцелевое воздействие муколитика эрдостеина при различных заболеваниях респираторного тракта. Помимо острых респираторных вирусных заболеваний, подробно рассматривается клинический опыт применения эрдостеина при хронической обструктивной болезни легких. Важнейшим показателем оценки эффективности применяемых при данном заболевании препаратов является сокращение количества обострений в год и тяжести течения обострения. Выводы, которые приведены по результатам ряда исследований, определяют значимые преимущества в использовании эрдостеина в качестве муколитической терапии.

Ключевые слова: муколитики, эрдостеин, воспалительные заболевания дыхательных путей, ХОБЛ, ОРВИ, воспаление

Для цитирования: Лазарева Н.Б., Максимов М.Л., Кукус И.В. Рациональная муколитическая терапия при респираторных заболеваниях: клиническая интерпретация фармакологических свойств для обоснованного выбора. *Медицинский совет.* 2021;(12):181–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational mucolytic therapy in respiratory diseases: clinical interpretation of pharmacological properties for informed choice

Natalia B. Lazareva^{1✉}, ORCID: 0000-0001-6528-1585, natalia.lazareva@gmail.com

Maxim L. Maximov^{2,3}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, 68921@list.ru

Ilya V. Kukes⁴, ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

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

² Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

Abstract

Respiratory diseases remain a common group of diseases in the practice of general physicians and pulmonologists. Currently, there are various treatment protocols for patients with respiratory diseases, where one of the pharmacological groups is mucolytic drugs. They affect the physical and chemical properties of sputum by splitting complex mucins, which leads to its liquefaction. Indications for use of drugs of this group are clinical conditions, in which there is a cough with thick, viscous, difficult to detach sputum. The article discusses the possibility of treating several respiratory diseases with mucolytic therapy, provides a comparative characteristic of drugs of this pharmacological group. The clinical and pharmacological effects of erdosteine are discussed in detail: mucolytic, antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory. These properties of the drug are extremely important in clinical practice conditions, because in addition to the mucolytic properties themselves, the patient has many adverse processes due to inflammation. All this is associated with additional damaging factors regarding the tissues and may also indicate an increased risk of complications. Thus, the multipurpose effects of the mucolytic erdosteine in various respiratory tract diseases are presented. In addition to acute respiratory viral diseases, the clinical experience of using erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease is discussed in detail. The most important indicator to assess the effectiveness of drugs used in this disease is the reduction in the number of exacerbations per year and the severity of the course of the exacerbation. The conclusions, which are given according to the results of a number of studies, determine significant advantages in the use of erdosteine as mucolytic therapy.

Keywords: mucolytics, erdosteine, inflammatory airway diseases, COPD, ARI, inflammation

For citation: Lazareva N.B., Maximov M.L., Kukes I.V. Rational mucolytic therapy in respiratory diseases: clinical interpretation of pharmacological properties for informed choice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):181–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191>.

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

ВВЕДЕНИЕ

При развитии инфекционно-воспалительного процесса дыхательной системы происходит изменение характера кашля в виде увеличения его частоты, интенсивности и продолжительности, а также нарушения способности к откашливанию мокроты. В начале острой респираторной инфекции обычно отмечается сухой или малопродуктивный влажный кашель со скудным количеством мокроты. При воспалении слизистой оболочки дыхательных путей вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса кашель становится защитной реакцией, направленной на улучшение дренажной функции бронхов. Неэффективность кашля может быть обусловлена значительной вязкостью мокроты, недостаточно выраженным кашлевым рефлексом, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости. При острых респираторных заболеваниях развивается секреторная гиперреактивность, сопровождающаяся повышенным образованием густого вязкого секрета, а нарушения мукоцилиарного клиренса приводят к ухудшению экспекторации секрета и способствуют чрезмерному его скоплению в дыхательных путях. Вязкая мокрота плохо смещается из дистальных отделов воздухоносных путей, она может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия или многократный кашель для ее отделения. Эти факторы, в свою очередь, вызывают кашель и ощутимый дискомфорт у пациента. Следовательно, существует потребность в фармакотерапии, направленной на улучшение мукоцилиарной функции при разных патофизиологических состояниях [1, 2]

ОБЗОР МУКОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**Типы муколитических лекарственных препаратов**

Выделяют две основные группы лекарственных средств, воздействующих на бронхиальный секрет [1, 3]. К первой относятся муколитики — средства, разжижающие бронхиальный секрет, снижающие вязкость мокроты и/или стимулирующие продукцию более жидкой части бронхиального секрета, ко второй — отхаркивающие средства, облегчающие удаление мокроты из просвета трахеобронхиального дерева (в данной статье не анализируются).

Муколитические (секретолитические) препараты главным образом разжижают мокроту, воздействуя на ее физические и химические свойства. К ним относятся некоторые ферменты (трипсин, химотрипсин и др.) и синтетические препараты (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин и др.). Муколитические препараты влияют на физические и химические свойства мокроты посредством расщепления сложных муцинов, что ведет к ее разжижению. Показаниями для применения препаратов этой группы являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой (хронические бронхолегочные воспалительные процессы). Сильное разжижение мокроты при нарушенном ее оттоке может привести к переполнению бронхов секретом, поэтому при приеме муколитиков должен быть обеспечен адекватный дренаж бронхов (постуральный дренаж, вибромассаж грудной клетки). В случае выраженного муколитического эффекта суточную дозу препаратов уменьшают.

Механизм разжижающего действия муколитиков различный. Так, действие амброксола проявляется стимуляци-

ей секреторных желез слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения серозного и слизистого (вязкого и жидкого) компонентов мокроты. Под влиянием амброксола повышается содержание ферментов, расщепляющих пептидные связи молекул белков бронхиального секрета, что снижает его вязкость, а также повышается содержание сурфактанта — поверхностно-активного вещества в ткани легких, которое способствует удалению мокроты и препятствует слипанию ворсинок реснитчатого эпителия бронхов. В свою очередь, это приводит к повышению частоты их колебаний и ускорению эвакуации мокроты из бронхов.

Муколитический эффект ацетилцистеина и эрдостеина обусловлен разрывом дисульфидных связей гликопротеинов мокроты, что способствует облегчению эвакуации мокроты из бронхов.

Группа тиолсодержащих средств

Лекарства, содержащие тиоловый фрагмент (или те, которые метаболизируются до тиолсодержащих веществ), часто применяются при лечении ряда респираторных заболеваний. Существует несколько препаратов с содержанием тиолового фрагмента, которые активно применяются в респираторной медицине: N-ацетил-L-цистеин (NAC) или ацетилцистеин, S-карбоксиметил-L-цистеин [3-(S-карбоксиметилтио)аланин](S-CMC) или карбоцистеин и N-(карбоксиметилтиоацетил) — гомоцистеин тиолактон или эрдостеин.

Ацетилцистеин — препарат на основе тиола со свободной сульфгидрильной группой (-SH) — нарушает структуру слизи. Он разрывает дисульфидные связи (S — S), которые соединяют белки муцина, отдавая электроны тиольным группам остатков цистеина (Cys) [4, 5]. Этот фармакологический эффект приводит к изменению реологии выделений, богатых муцином, и, как следствие, снижению эластичности и вязкости слизи [6].

Карбоцистеин не имеет свободной SH-группы и, следовательно, не разрушает S-S-связи муцина, а вместо этого действует через альтернативные механизмы. Суть механизма заключается в стимуляции транспорта ионов через эпителий дыхательных путей, что увеличивает скорость мукоцилиарного клиренса [7, 8].

Эрдостеин содержит два атома S, а сам эрдостеин — это пролекарство, которое метаболизируется до метаболита «M1», который и содержит фармакологически активную группу «SH» [9]. Именно метаболит эрдостеина M1 обладает муколитическими свойствами. При этом стоит отметить, что после повторных приемов препарата не происходит его накопления в организме.

НОВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЕ СВОЙСТВА ЭРДОСТЕИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ «M1», ПОМИМО ИЗВЕСТНЫХ МУКОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Ключевые фармакодинамические свойства эрдостеина [10]:

- Муколитическая активность:
 - Снижение вязкости мокроты.
 - Повышение мукоцилиарного клиренса.
 - Снижение продукции бронхиального секрета.

- Антиоксидантная активность:
 - Снижение продуктов активных форм кислорода.
 - Снижение уровня NO и NO₂.
 - Снижение уровня H₂O₂.
- Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность:
 - Снижение уровня IL-1b.
 - Снижение уровня IL-6.
 - Снижение уровня IL-8.
 - Снижение уровня ФНО-α.
- Антимикробная активность.
 - Повышение концентрации антибиотика в мокроте.
 - Снижение бактериальной адгезии к слизистой.

Антиоксидантные свойства эрдостеина — их актуальность при респираторном инфекционно-воспалительном процессе

Антиоксидантные свойства — это такие свойства препарата, которые позволяют эффективно бороться с окислительным стрессом. В свою очередь, окислительный стресс — это естественный, но негативный процесс, возникающий в ходе биохимических реакций, протекающих при воспалительном процессе. Фактически это нарушение баланса между образуемыми токсичными свободными радикалами кислорода или активными формами кислорода (АФК) и их компенсаторной системой, что в итоге приводит к дополнительному повреждению тканей в результате воспалительного процесса [11]. С этой негативной биохимической реакцией связано большое количество провоспалительных реакций иммунной системы: c-Src, протеинкиназа C (PKC), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и митоген-активированные протеинкиназы (MAPK), а также факторы транскрипции, такие как ядерный фактор-κB (NF-κB), протеин-активатор-1 (AP-1) и фактор, индуцируемый гипоксией (HIF) — 1α и др. [12]. Таким образом, повреждение клеток из-за каскада неблагоприятных процессов, вызванных первоначально окислительным стрессом, приводит к нарушению работы тканей, а это, в свою очередь, уже приводит к поражениям на органном уровне. В клинической практике контроль окислительного стресса имеет важное значение при таких заболеваниях, как ХОБЛ и эмфизема, респираторные вирусные инфекции, последствия воздействия сигаретного дыма и др. [13].

Естественным для организма барьером для высокого уровня негативных продуктов окислительного стресса является глутатион. Его химическим предшественником является цистеин «Cys» [14]. В качестве носителя активной тиоловой группы глутатион действует как антиоксидант либо напрямую, взаимодействуя с АФК, либо как субстрат-восстановитель для других ферментативных антиоксидантных групп, например глутатионпероксидазы и неферментативных групп, к примеру витаминных [14–16].

Эрдостеин подавляет действие свободных радикалов и их образование [9]. Это доказано сразу на нескольких моделях в исследованиях, результатом этого процесса является предотвращение или снижение степени повреж-

дения тканей этими агентами [17, 18]. Механизм этого действия связан с его стимуляцией активности тканевых антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, что в итоге приводит к снижению концентрации негативных токсических факторов окислительного стресса – оксида азота, ксантиноксидазы и других факторов [19].

Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства эрдостеина

Воспалительный процесс связан с целым каскадом иммунных процессов. Это в т. ч. активация иммунных клеток, задачей которых является выброс ряда антимикробных веществ. Эта форма защиты организма от инфекции предусматривает образование особых, токсических, в т. ч. и для нормальных клеток организма, активных форм кислорода. Поэтому с точки зрения фармакотерапии рационально контролировать гиперреакцию иммунной системы, предотвращая поражение здоровых клеток и тканей при инфекционно-воспалительном процессе.

При респираторной патологии инфекционного генеза необходимо применение муколитической терапии, в частности препаратами, содержащими тиольную группу. Такой подход обеспечит не только выполнение первоначально возложенной на эту группу лекарственных средств задачи, но и дополнительный противовоспалительный эффект. Механизм этого противовоспалительного действия связан с нейтрализацией повышенного уровня медиаторов воспаления, например цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и пр., а также с комбинированным антиоксидантным эффектом – снижением активности токсических для организма активных форм кислорода. В норме сам механизм реализуется, по-видимому, через белок α -антитрипсин (α 1-АТ; ингибитор эластазы нейтрофилов человека, ингибитор α 1-протеиназы). Под действием АФК α 1-АТ инактивируется, происходит окисление концевой аминокислоты метионина. Эрдостеин эффективно защищает α 1-АТ от повреждения его АФК, и в конечном итоге за счет этого и проявляются его противовоспалительные и антиоксидантные свойства, эквивалентные активности глутатиона и аскорбиновой кислоты [20].

Эрдостеин также оказывает и прямое противовоспалительное действие, подавляя NF- κ B, IL-6 и IL-1 β макрофагов, активированных бактерия-ассоциированным липополисахаридом (ЛПС) [9]. Кроме того, доказано, что метаболит «M1» эрдостеина подавляет гиперреакцию нейтрофилов в виде блокады высвобождаемой ими эластазы [21]. Также доказано клинически значимое снижение провоспалительного цитокина IL-8, образуемого макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [9].

Важнейшим аспектом поддержания активности мукозального иммунитета слизистой дыхательных путей является стимуляция уровня секреторного иммуноглобулина А и других неспецифических компонентов. При двухнедельном применении эрдостеина в составе комплексной фармакотерапии ХОБЛ отмечалось повышение уровня IgA и лизоцима по сравнению с группой плацебо [22]. При этом стоит отметить, что аналогичные исследования

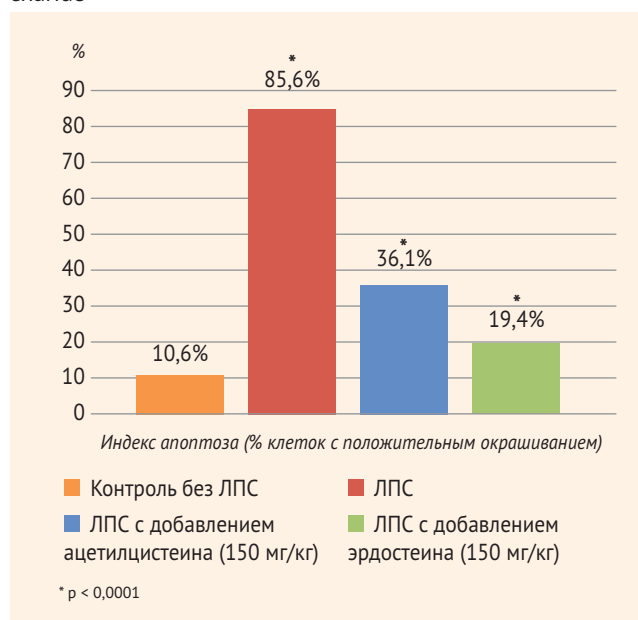
указывают на подавление уровня IgA при применении ацетилцистеина [23–26]. Таким образом, эрдостеин способствует поддержанию различных функций иммунной системы в пораженной ткани.

Рациональная фармакотерапия должна приводить к реализации противовоспалительного эффекта и в конечном итоге, снижению уровня апоптоза эпителиальных клеток, уменьшая таким образом степень повреждения легочной ткани. Апоптоз – это регулируемый, в т. ч. бактериальным патогеном, процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Было показано, что эрдостеин и ацетилцистеин значительно снижали скорость апоптоза эпителиальных клеток легких, вызванного активностью липополисахарида бактерий. При этом следует отметить, что ацетилцистеин практически в два раза слабее действовал на торможение процесса апоптоза по сравнению с эрдостеином [27]. Специальный маркер (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labeling (TUNEL)) вступал в реакцию с апоптозирующей клеткой и изменял ее цвет. Определялось количество клеток с измененным с помощью данного маркера цветом, а далее полученное количество пересчитывалось на 1000 клеток в образце в процентном соотношении. Таким образом, наименьшее количество окрашенных клеток (в %) оценивалось как положительный эффект (рис. 1).

Согласно списку показаний к применению эрдостеина, препарат может применяться и при различных аллергических респираторных заболеваниях. Как известно, иммунологические процессы при аллергической реакции

● **Рисунок 1.** Оценка влияния ацетилцистеина и эрдостеина на торможение процесса апоптоза клеток под действием липополисахарида

● **Figure 1.** Evaluation of the effects of acetylcysteine and erdosteine on the inhibition of cell apoptosis by lipopolysaccharide



отличаются от инфекционных. Поэтому клиническое значение имеет оценка противовоспалительных свойств эрдостеина при аллергическом типе воспалительной реакции. В результате исследования было показано, что эрдостеин снижал уровень провоспалительных цитокинов IL-5 и IL-13, которые, в свою очередь, секретируются Т-хелперами 2-го типа и тучными клетками, активными участниками аллергической реакции. При этом отмечалось повышение концентрации противовоспалительного IL-10, который является мощным регулятором воспалительных реакций и играет важную роль в контроле аллергического воспаления дыхательных путей [28].

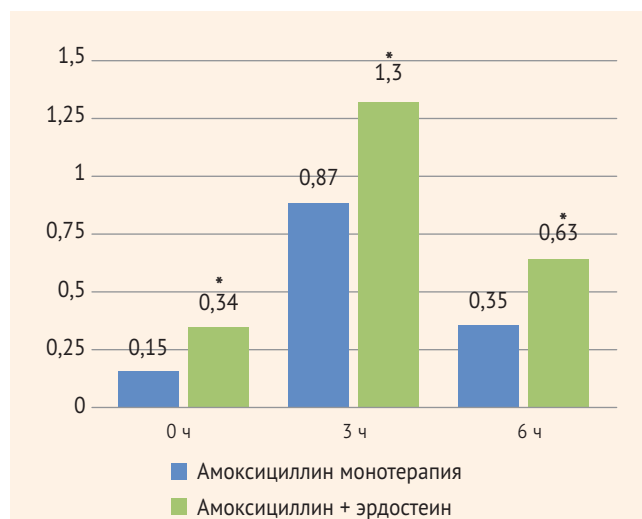
Повышение антимикробной активности лекарственных препаратов при совместном применении с эрдостеином

Исследования *in vitro* продемонстрировали эффект эрдостеина в отношении ингибирования бактериальной адгезии, что привело в клинических испытаниях к более высокой локальной концентрации антибиотика и снижению роста бактерий [29–32].

Имеются результаты исследований, которые показывают, что эрдостеин увеличивает в два раза концентрацию амоксициллина в мокроте [33]. В итоге это имело клиническое значение: в группе, где амоксициллин применялся совместно с эрдостеином, отмечалось более быстрое снижение вязкости мокроты, температуры тела пациента и стерилизация мокроты наступала быстрее по сравнению с монотерапией амоксициллином (рис. 2).

Так, например, комбинация метаболита «М1» эрдостеина с кларитромицином усиливает предотвращение адгезии *S. aureus* к клеткам слизистой оболочки человека по сравнению с монотерапией кларитромицином [34].

● **Рисунок 2.** Динамика концентрации амоксициллина в мокроте на 7-й день антибиотикотерапии, мкг/мл
● **Figure 2.** Dynamics of amoxicillin concentration in sputum on the 7th day of antibiotic therapy, µg/ml



Примечание. По оси Y: концентрация амоксициллина, мкг/мл; по оси X: данные концентрации по точкам забора биоматериала после приема пациентом амоксициллина – исходный уровень амоксициллина, с момента предыдущего приема препарата – 0 ч, далее на 3 и 6 ч после применения амоксициллина.
* $p = 0,05$

Перспективным направлением изучения фармакодинамических свойств эрдостеина и его метаболита «М1» является оценка их влияния на формирование патогенными бактериями биопленок и снижение активности респираторных вирусов.

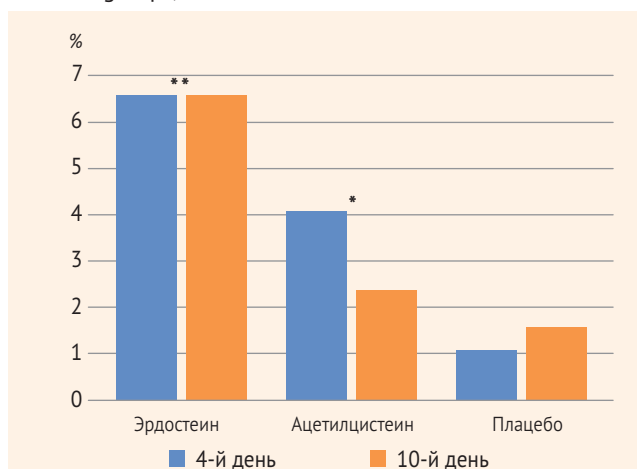
Повышение фармакологической и клинической эффективности различных лекарственных средств, применяемых при лечении респираторных заболеваний при совместном применении с эрдостеином

Комбинация эрдостеина с бета2-адреномиметиком (сальбутамолом)

Эрдостеин усиливает реакцию дыхательных путей на сальбутамол у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести по результатам клинического наблюдения за 30 пациентами [35]. Объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1) после применения комбинации сальбутамола с эрдостеином увеличился после четырех (6,45%) и десяти дней (6,42%) лечения. При этом аналогичные данные в группе, где применялось плацебо (1,03 и 1,5%) и ацетилцистеин (4,02 и 2,29%), не показывали тех же результатов. Данные представлены на рис. 3 и адаптированы из первоисточника.

По сравнению с исходным уровнем это соответствовало абсолютной разнице в $\pm 0,146$ л (95% ДИ: 0,002; 0,294) и $\pm 0,141$ л (95% ДИ: 0,065; 0,217) на 4-й и 10-й день соответственно. Для пациентов в группе плацебо ($\pm 0,03$ [95% ДИ: 0,071; 0,011] / $\pm 0,026$ [95% ДИ: 0,071; 0,019]) и ацетилцистеина ($\pm 0,077$ [95% ДИ: 0,002; 0,156] // $\pm 0,037$ [95% ДИ: 0,034; 0,108]) эти показатели были также хуже относительно эрдостеина (рис. 4).

● **Рисунок 3.** Динамика изменения показателя объема форсированного выдоха за одну секунду относительно исходных показателей на день «0» у пациентов в разных группах, %
● **Figure 3.** Dynamics of change in forced expiratory volume in one second versus baseline values on day «0» in patients in different groups, %



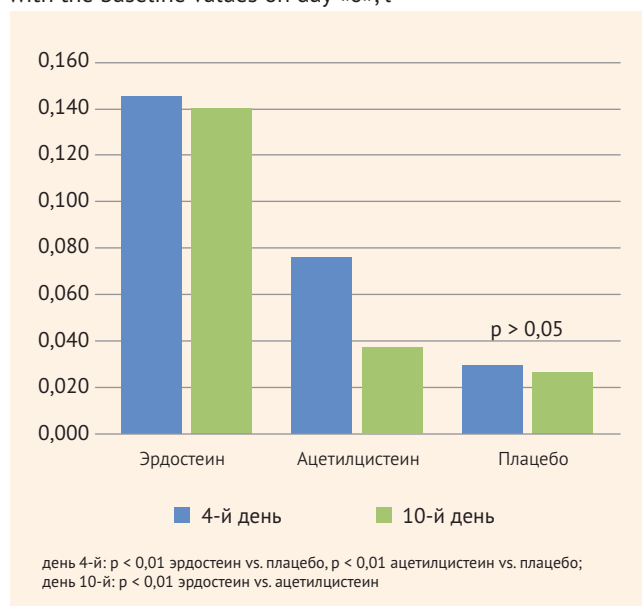
Примечание. В % представлен средний прирост в объеме воздуха, выдыхаемого пациентами в группах, по отношению к их исходным данным на день «0».
* $p > 0,05$, ** $p > 0,01$
* $p > 0,05$; ** $p > 0,01$ vs плацебо

Комбинация эрдостеина с М-холиноблокатором (ипратропия бромид) или с бета2-адреномиметиком (фенотерол)

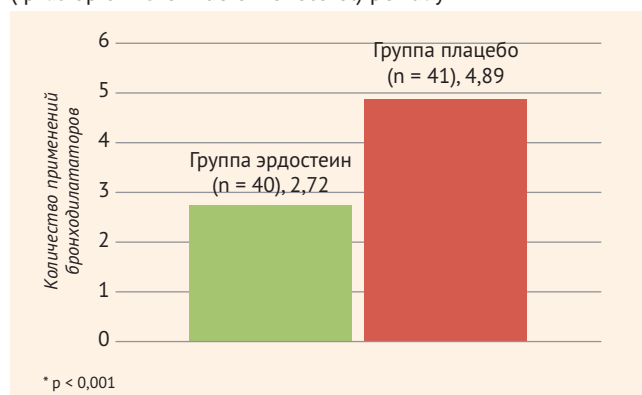
В рандомизированное двойное слепое параллельное и плацебо-контролируемое клиническое исследование было включено 90 пациентов, которые далее были разделены на две группы [36]. Группа 1 получала эрдостеин и левофлоксацин, а группа 2 – плацебо и левофлоксацин. Эрдостеин или соответствующее ему плацебо вводили два раза по 300 мг в течение семи дней; левофлоксацин – по 500 мг один раз в день. Группа эрдостеина значительно меньше применяла бронходилататоры по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) (рис. 5).

Для оценки клинической эффективности обострения ХОБЛ были использованы шесть параметров, включенных в Глобальный индекс эффективности (Global Efficacy Index). Эти параметры включали: наличие гнойной мокро-

- **Рисунок 4.** Динамика изменения показателя объема форсированного выдоха за одну секунду у пациентов в разных группах относительно исходных показателей на день «0», л
- **Figure 4.** The dynamics of changes in forced expiratory volume in one second in patients in different groups compared with the baseline values on day «0», l



- **Рисунок 5.** Среднее количество применений бронходилататоров (ипратропия бромид или фенотерол) в день
- **Figure 5.** Average number of uses of bronchodilators (ipratropium bromide or fenoterol) per day



ты, вязкость мокроты, затруднение отхаркивания, катар при аускультации, частоту и выраженность кашля, интенсивность одышки. По результатам оценки клинического статуса в конце исследования отмечались более высокие показатели в группе эрдостеина (61,9%), чем в группе плацебо (46,7%).

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА. РОЛЬ ПРЕПАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хронический бронхит являются длительными заболеваниями респираторной системы. ХОБЛ связана с появлением одышки, кашля и избытка мокроты у пациента. Препараты, направленные на разжижение мокроты и облегчение ее дренирования, – важный компонент фармакотерапии ХОБЛ.

Препарат эрдостеин достаточно изучен как компонент комбинированной фармакотерапии ХОБЛ. Так, в исследовании с 184 пациентами с ХОБЛ была оценена эффективность эрдостеина с суточной дозировкой 600 мг в день по сравнению с плацебо. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 мес. [37]. По результатам проведенного исследования показано, что отсутствие обострений отмечалось у 48,9%, в то время как в группе плацебо этот показатель составил всего 12,6% ($p < 0,001$).

Оценка эффективности эрдостеина проводилась и в ходе более длительного наблюдения – 8-месячного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EQUALIFE. В него было включено 124 пациента с ХОБЛ. Далее пациенты были разделены на две группы с одинаковой базисной терапией согласно протоколам лечения, где в 1-й группе был назначен эрдостеин 600 мг/сут, а во 2-й – плацебо [38].

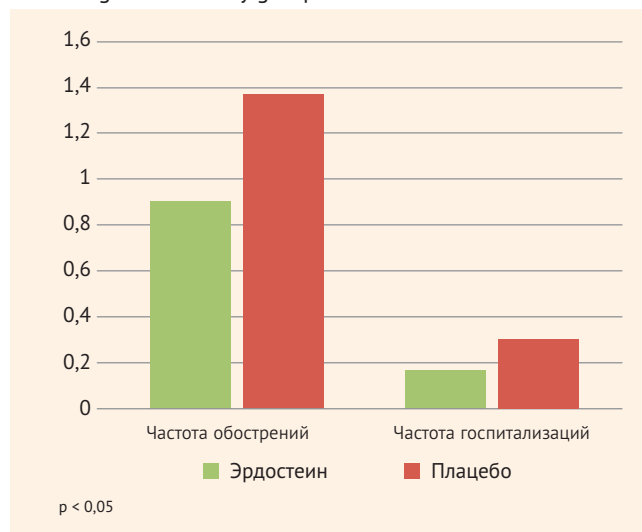
В ходе исследования оценивалось количество обострений у пациентов на фоне комбинированной фармакотерапии, а также число госпитализаций на фоне этих обострений. Было показано, что пациенты в группе эрдостеина имели значительно меньшее количество обострений – $0,92 \pm 1,12$ в группе эрдостеина и $1,38 \pm 1,39$ в группе плацебо, а также аналогичные данные по частоте госпитализаций – $0,16 \pm 0,57$ в группе эрдостеина и $0,31 \pm 0,74$ в группе плацебо ($p < 0,05$) (рис. 6).

Другой важный показатель при длительных хронических заболеваниях – качество жизни пациентов. В исследовании использовалась шкала оценки качества жизни пациентов St. George's Respiratory Questionnaire. Показатели качества жизни также были выше в группе эрдостеина по сравнению с плацебо ($p < 0,01$).

Помимо оценки эффективности препарата для предотвращения обострений и госпитализации, важной представляется оценка эффективности препарата в острый период заболевания, т. е. непосредственно в момент обострения. В ходе мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного

● **Рисунок 6.** Частота обострений и госпитализаций в среднем в исследуемых группах

● **Figure 6.** Frequency of exacerbations and hospitalizations on average in the study groups



исследования ECOBES, предпринятого для оценки эффективности фармакотерапии у 237 пациентов с обострением хронического бронхита, проводилось назначение эрдостеина совместно с амоксициллином в дозе 600 мг/сут и длительностью курса 7–10 дней в сравнении с монотерапией амоксициллином [32].

Для оценки эффективности эрдостеина был выбран интегральный показатель уменьшения выраженности шести симптомов: внешний вид мокроты, вязкость мокроты, затруднение отхаркивания, катар при аускультации, кашель и интенсивность одышки. По итогам проведенного исследования показано, что в группе эрдостеина наблюдалось выраженное снижение симптомов на 31% к 3–4-му дню и на 60% к 7–10-му дню. В то же время

показатель в группе с монотерапией антибиотиками составил всего 22 и 41% ($p < 0,01$). Общая оценка эффективности фармакотерапии в группе эрдостеина составила 80%, а в группе плацебо – всего 55%. Важно отметить, что эрдостеин имел крайне высокий профиль безопасности, частота зафиксированных нежелательных явлений при его применении была эквивалентна таковой в группе плацебо – 14,2 и 14,5% (рис. 7).

Аналогичные данные были получены и в другом исследовании, где оценивалась эффективность эрдостеина у 200 пациентов с обострением хронического бронхита. Эрдостеин назначался по 600 мг/сут в комбинации с ципрофлоксацином в течение 7–10 дней, в другой группе назначалась монотерапия ципрофлоксацином [29].

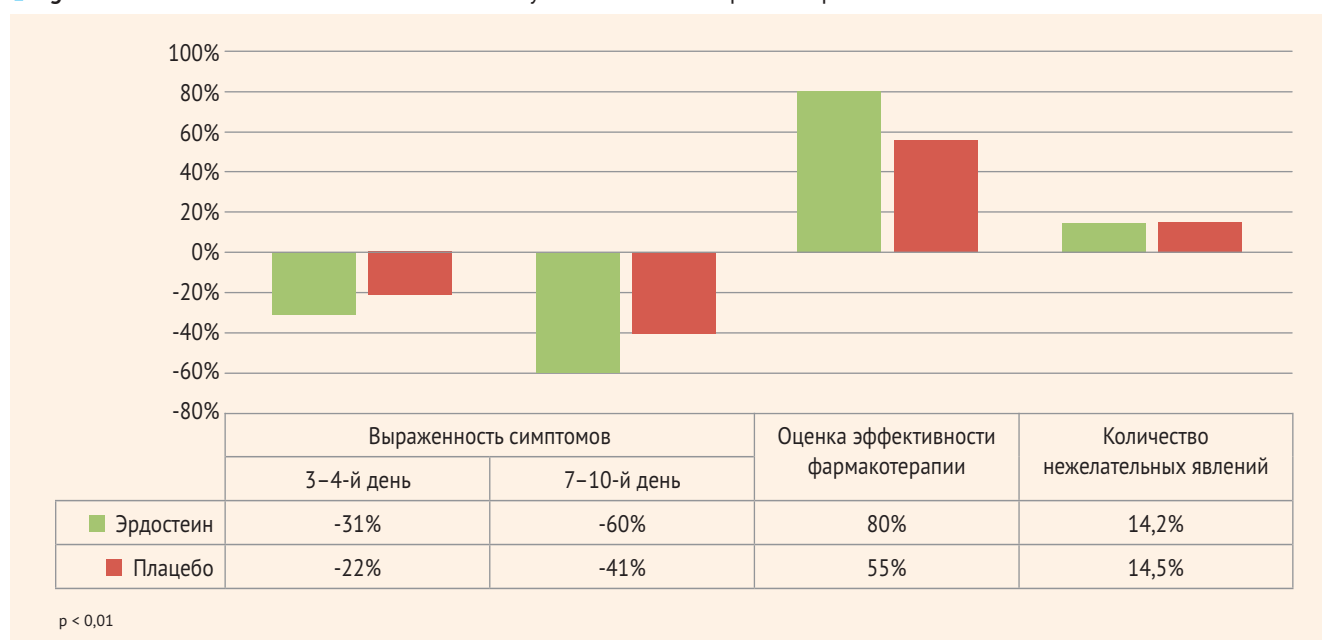
По результатам исследования отмечено, что в группе с комбинированной фармакотерапией, где назначался эрдостеин, в более короткие сроки достигнуто уменьшение выраженности симптомов обострения хронического бронхита, а также отмечено сокращение объема мокроты в течение 1 сут. после назначения препарата. Положительная динамика в раннем периоде – к 3-му дню исследования в ходе проводимого лечения также была более выраженной в группе комбинированной терапии по сравнению с плацебо: $12,3 \pm 4,6$ мл в группе эрдостеина и $16,2 \pm 4,0$ мл в группе плацебо ($p < 0,05$).

Группа исследователей в других наблюдательных программах оценки эффективности эрдостеина отмечала аналогичные данные по снижению частоты кашля и вязкости мокроты на 50–67% в сравнении с плацебо, где этот показатель был всего 15–27%.

Для практикующего врача особой задачей стоит выделение приоритетов в назначении конкретных препаратов внутри фармакологической группы. Несмотря на схожие показания к применению, особенности фармакокинетики

● **Рисунок 7.** Общая клиническая оценка эффективности эрдостеина по сравнению с плацебо

● **Figure 7.** Overall clinical evaluation of the efficacy of erdosteine compared to placebo



и фармакодинамики, приоритет все же должен выставляться исходя из объективных клинических преимуществ конкретного препарата перед другими аналогичными препаратами.

По результатам метаанализа эрдостеин имеет ряд клинических преимуществ перед другими препаратами, содержащими тиоловую группу. Так, по результатам анализа клинической эффективности препаратов у 2 753 пациентов с ХОБЛ, участвовавших в 7-ми клинических испытаниях с 2004 по 2017 г., отмечалось снижение риска обострений ХОБЛ у тех пациентов, которые получали эрдостеин [39].

Следует отметить, что именно эрдостеин был единственным препаратом, связанным со снижением риска развития как минимум одного обострения ХОБЛ в год, а также его применение ассоциировано со снижением риска госпитализации из-за обострения ХОБЛ. Кроме того, эрдостеин значительно сокращал продолжительность обострения ХОБЛ по сравнению с карбоцистеином [40].

Совокупность выводов по результатам оценки эффективности эрдостеина при лечении ХОБЛ и хронического обструктивного бронхита [10]:

- Снижение длительности обострений ХОБЛ.
- Удлинение сроков между случаями обострения ХОБЛ.
- Снижение риска госпитализации при обострении ХОБЛ.
- Снижение риска обострения хронического бронхита.

Таким образом, в последней редакции Глобальной инициативы для хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) от 2021 г. отмечается исключительная возможность использования в качестве муколитиков препаратов, содержащих тиоловую группу, включая эрдостеин, другие типы муколитических препаратов не рекомендованы для рутинного применения¹.

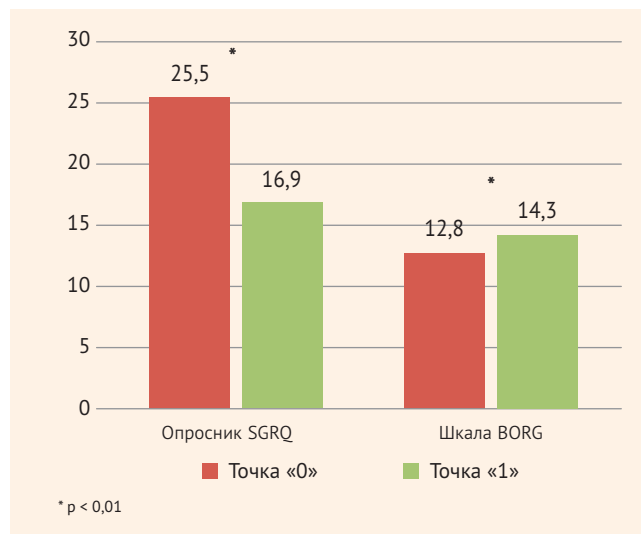
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРДОСТЕИНА ПРИ ДРУГИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Хронический риносинусит на фоне полипов носа – заболевание, диагностируемое по наличию как субъективных, так и объективных признаков хронического воспаления придаточных пазух носа. Симптомы включают ринорею, заложенность носа и ряд других симптомов, которые длятся более 12 нед.

J. Noza et al. (2013) было проведено проспективное неинтервенционное пилотное исследование, сравнивающее результаты лечения пациентов, получавших только эрдостеин или комбинацию эрдостеина и назального кортикостероидного спрея [41]. Оценивались изменения по результатам опросника Sinonasal Outcome Test, состоящего из 22 пунктов, а также результаты эндоскопического исследования пациентов. При сравнении результатов эндоскопических исследований до и после лечения, а также значений опросника было показано, что улучшения относительно исходных показателей отмечались

● **Рисунок 8.** Оценка состояния по опроснику SGRQ и шкале BORG

● **Figure 8.** State assessment according to the SGRQ questionnaire and the scale BORG



в обеих группах пациентов, однако выраженность положительного эффекта была значительно выше в группе, получавшей только эрдостеин [41]. Авторы исследования пришли к выводу, что данное направление применения эрдостеина требует дальнейшего изучения.

Сложная мировая ситуация с новой коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, значительно усложнила вопрос выбора компонентов комбинированной фармакотерапии. Частью этого вопроса является выбор оптимального муколитического препарата при наличии затруднения отхождения мокроты.

В проспективном наблюдательном исследовании 20 пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19, оценивалась эффективность применения эрдостеина 600 мг/сут в течение 15 дней после выписки пациента из стационара в качестве сопутствующей муколитической терапии [42]. При поступлении в стационар (точка «0», T0) и на 15-й день (точка «1», T1) участники заполняли опросники St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), также проводилась оценка состояния по модифицированной шкале Medical Research Council scale (mMRC) и шкале BORG для оценки одышки при физической нагрузке.

Средний общий балл по опроснику SGRQ показал, что изначальный балл 25,5 снизился в T1 до 16,9 ($p < 0,01$), а 65% пациентов достигли клинически значимого улучшения. Средний балл по шкале mMRC также достоверно снизился относительно исходного уровня ($p = 0,031$). По шкале BORG также отмечалась положительная динамика, средний балл увеличился с 12,8 до 14,3 ($p < 0,01$) (рис. 8). Таким образом, в течение 15 дней после выписки из больницы пациенты сообщили о значительном улучшении качества жизни и уменьшении одышки как в покое, так и во время повседневной активности. Это дает возможность рассмотреть назначение эрдостеина по показаниям для пациентов в постковидный период реабилитации и проведение дальнейших оценок его эффективности.

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Revised 2021. Available at: <http://www.goldcopd.com>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональный выбор муколитической терапии основывается как на совокупности фармакологических свойств препарата, так и на результатах оценки его клинической эффективности. Эрдостеин относительно других препаратов, имеющих в своем составе тиоловую группу, имеет целый ряд преимуществ как по выраженности

антиоксидантного, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, так и в отношении профилактики развития осложнений ХОБЛ и улучшения динамики при назначении в период состоявшегося обострения ХОБЛ и хронического бронхита.



Поступила / Received 29.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2021
Принята в печать / Accepted 15.07.2021

Список литературы

- Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176–1193; discussion 1193–1197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716385>.
- Лазарева Н.Б., Ермакова В.А. Отхаркивающие лекарственные средства: принципы выбора и возможности современной фитотерапии. *Медицинский совет*. 2018;(15):110–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-110-115>.
- Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233–2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0910061>.
- Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res*. 2018;52(7):751–762. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>.
- Ehre C., Rushton Z.L., Wang B., Hothem L.N., Morrison C.B., Fontana N.C. et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199(2):171–180. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0245OC>.
- Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. Multifaceted activity of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):693–708. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1495562>.
- Colombo B., Turconi P., Daffonchio L., Fedele G., Omini C., Cremaschi D. Stimulation of Cl⁻ secretion by the mucoactive drug S-carboxymethylcysteine-lysine salt in the isolated rabbit trachea. *Eur Respir J*. 1994;7(9):1622–1628. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07091622>.
- Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):659–669. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281081>.
- Dal Negro R., Pozzi E., Cella S.G. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.10.005>.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Thiols-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(7):452–463. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.015>.
- Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
- Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(5):581–590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005>.
- Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>.
- Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(1):89–97. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1121105>.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.11.009>.
- Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150–159. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.006>.
- Boyaci H., Maral H., Turan G., Başyigit I., Dillioğlu M.O., Yildiz F. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;281(1–2):129–137. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-0640-3>.
- Demiralay R., Gürsan N., Ozbilim G., Erdogan G., Demirci E. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J Appl Toxicol*. 2006;26(4):301–308. <https://doi.org/10.1002/jat.1133>.
- Miyake K., Kaise T., Hosoe H., Akuta K., Manabe H., Ohmori K. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205–209. <https://doi.org/10.1007/s000110050447>.
- Gazzani G., Fregnan G.B., Vandoni G. In vitro protection by erdosteine against oxidative inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. *Respiration*. 1989;55(2):113–118. <https://doi.org/10.1159/000195713>.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Verducci P., Lo Verso R., Marabini L. Effect of metabolite I of erdosteine on the release of human neutrophil elastase. *Pharmacology*. 2006;77(3):150–154. <https://doi.org/10.1159/000094379>.
- Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M., Casadei M.C., Guerzoni P., Scuri R., Fregnan G.B. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung*. 1990;168(5):285–293. <https://doi.org/10.1007/BF02719705>.
- Анаев Э.Х. Муколитическая терапия: рациональный выбор. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(27):25–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21737264>.
- Geppe H.A., Снеговская М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин для лечения кашля у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2007;(2):43–47. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10711>.
- Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему. *ПМЖ*. 2003;11(1):49–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mukoliticheskie_preparaty_v_terapii_bolezney_organov_dyhaniya_u_detey_sovremennyy_vzglyad_na_problemu.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. *Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: РМАПО; 2007. 48 с.
- Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. The effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptotic and antiapoptotic markers in pulmonary epithelial cells in sepsis. *Eurasian J Med*. 2013;45(3):167–175. <https://doi.org/10.5152/eajm.2013.35>.
- Fraňová S., Kazimierová I., Pappová L., Molitorisová M., Jošková M., Šutovská M. The effect of erdosteine on airway defence mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.006>.
- Mohanty K.C., Thiappa G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbations of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J Clin Res*. 2001;4:35–39. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00385271/full>.
- Dal S.M., Bovio C., Culici M., Braga P.C. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res*. 2002;28(2–3):75–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12224380>.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianella V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(4):344–350. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300425>.
- Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A., Hanard T., Nosedà G., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(11):612–618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986>.
- Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E., Gazzani G., Fregnan G.B. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585–590. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
- Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001;47(3):208–214. <https://doi.org/10.1159/000063223>.
- Dal Negro R., Visconti M., Trevisan F., Bertacco S., Micheletto C., Tognella S. Erdosteine enhances airway response to salbutamol in patients with mild-to-moderate COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2(5):271–277. <https://doi.org/10.1177/1753465808096109>.
- Yunus F., Mangunnegoro H., Rahmawati I., Tjandrawinata R.R., Nofriyanti D. The Role of Erdosteine in Reducing the Need for Bronchodilators During Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the Indonesian Medical Association*. 2007;2007:337–345. Available at: <https://scholar.ui.ac.id/en/publications/the-role-of-erdosteine-in-reducing-the-need-for-bronchodilators-d>.
- Авдеев С.Н. Значение мукоактивных препаратов в терапии ХОБЛ. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2015;(4):206–211. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Znachenie_mukoaktivnykh_preparatov_v_terapii_HOBL.

38. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto R, Dolcetti A, Grandi P et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(4): 143–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660>.
 39. Rogliani P, Matera M.G., Page C., Puxeddu E., Cazzola M., Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res*. 2019;20(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>.
 40. Cazzola M., Calzetta L., Puxeddu E., Matera M., Rogliani P. Efficacy of erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine in COPD: a comparative analysis. *Eur Resp J*. 2019;54(63 Suppl.):PA729. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA729>.
 41. Hoza J., Salzman R., Starek I., Schalek P., Kellnerova R. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis – a pilot study. *Rhinology*. 2013;51(4):323–327. <https://doi.org/10.4193/Rhin13.039>.
 42. Santus P., Tursi F., Croce G., Di Simone C., Frassanito F., Gaboardi P. et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):713. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.713>.
-
- ## References
1. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176–1193; discussion 1193–1197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716385>.
 2. Lazareva N.B., Ermakova V.A. Expectorants: principles of choice and possibilities of modern herbal therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;15: 110–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-110-115>.
 3. Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233–2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0910061>.
 4. Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res*. 2018;52(7):751–762. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>.
 5. Ehre C., Rushton Z.L., Wang B., Hothem L.N., Morrison C.B., Fontana N.C. et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199(2):171–180. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0245OC>.
 6. Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. Multifaceted activity of N-acetyl-L-cysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):693–708. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1495562>.
 7. Colombo B., Turconi P., Daffonchio L., Fedele G., Omini C., Cremaschi D. Stimulation of Cl⁻ secretion by the mucoactive drug S-carboxymethylcysteine-lysine salt in the isolated rabbit trachea. *Eur Respir J*. 1994;7(9):1622–1628. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07091622>.
 8. Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):659–669. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281081>.
 9. Dal Negro R., Pozzi E., Cella S.G. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.10.005>.
 10. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(7):452–463. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.015>.
 11. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
 12. Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(5):581–590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005>.
 13. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>.
 14. Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(1):89–97. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1121105>.
 15. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.11.009>.
 16. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150–159. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.006>.
 17. Boyaci H., Maral H., Turan G., Başyigit I., Dillioğlugil M.O., Yildiz F. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;281(1–2):129–137. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-0640-3>.
 18. Demiralay R., Gürsan N., Ozbilim G., Erdogan G., Demirci E. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J Appl Toxicol*. 2006;26(4):301–308. <https://doi.org/10.1002/jat.1133>.
 19. Miyake K., Kaise T., Hosoe H., Akuta K., Manabe H., Ohmori K. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205–209. <https://doi.org/10.1007/s000110050447>.
 20. Gazzani G., Fregnan G.B., Vandoni G. In vitro protection by erdosteine against oxidative inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. *Respiration*. 1989;55(2):113–118. <https://doi.org/10.1159/000195713>.
 21. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Verducci P., Lo Verso R., Marabini L. Effect of metabolite I of erdosteine on the release of human neutrophil elastase. *Pharmacology*. 2006;77(3):150–154. <https://doi.org/10.1159/000094379>.
 22. Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M., Casadei M.C., Guerzoni P., Scuri R., Fregnan G.B. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung*. 1990;168(5):285–293. <https://doi.org/10.1007/BF02719705>.
 23. Anayev E.K.H. Mucolytic therapy: rational choice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2010;(27):25–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21737264>.
 24. Geppé N.A., Snegotskaya M.N., Nikitenko A.A. Acetylcysteine for treatment of cough in children. *Pediatrriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2007;(2):43–47. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10711>.
 25. Zaytseva O.V. Mucolytic drugs in the therapy of respiratory diseases in children: modern view of the problem. *RMZh = RMJ*. 2003;11(1):49–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrriya/Mukoliticheskie_preparaty_v_terapii_bolezney_organov_dyhaniya_u_detey_sovremennyy_vzglyad_na_problemu.
 26. Korovina N.A., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Ovsyannikova Y.E.M. *Antitussive and expectorant drugs in the practice of the pediatrician: a rational choice and tactics of use*. 2nd ed. Moscow: Russian Medical Academy Professional Education; 2007. 48 p. (In Russ.).
 27. Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. The effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptotic and antiapoptotic markers in pulmonary epithelial cells in sepsis. *Eurasian J Med*. 2013;45(3):167–175. <https://doi.org/10.5152/eajm.2013.35>.
 28. Fraňová S., Kazimirová I., Pappová L., Molitorisová M., Jošková M., Šutovská M. The effect of erdosteine on airway defence mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.006>.
 29. Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbations of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J Clin Res*. 2001;4:35–39. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00385271/full>.
 30. Dal S.M., Bovio C., Culici M., Braga P.C. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res*. 2002;28(2–3):75–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12224380>.
 31. Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(4):344–350. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300425>.
 32. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A., Hanard T., Nosedá G., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(11):612–618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986>.
 33. Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E., Gazzani G., Fregnan G.B. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585–590. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
 34. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001;47(3):208–214. <https://doi.org/10.1159/000063223>.
 35. Dal Negro R., Visconti M., Trevisan F., Bertacco S., Micheletto C., Tognella S. Erdosteine enhances airway response to salbutamol in patients with mild-to-moderate COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2(5):271–277. <https://doi.org/10.1177/1753465808096109>.
 36. Yunus F., Mangunegoro H., Rahmawati I., Tjandrawinata R.R., Nofriyanti D. The Role of Erdosteine in Reducing the Need for Bronchodilators During Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the Indonesian Medical Association*. 2007;2007:337–345. Available at: <https://scholar.ui.ac.id/en/publications/the-role-of-erdosteine-in-reducing-the-need-for-bronchodilators-d>.
 37. Avdeyev S.N. Value of mucoactive drugs in COPD therapy. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Inquiry*. 2015;(4):206–211. (In Russ.) Available at:

- https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL.
38. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R., Da Porto R., Dolcetti A., Grandi P. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(4): 143–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660>.
 39. Rogliani P., Matera M.G., Page C., Puxeddu E., Cazzola M., Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res.* 2019;20(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>.
 40. Cazzola M., Calzetta L., Puxeddu E., Matera M., Rogliani P. Efficacy of erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine in COPD: a comparative analysis. *Eur Resp J.* 2019;54(63 Suppl.):PA729. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA729>.
 41. Hoza J., Salzman R., Starek I., Schalek P., Kellnerova R. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis – a pilot study. *Rhinology.* 2013;51(4):323–327. <https://doi.org/10.4193/Rhin13.039>.
 42. Santus P., Tursi F., Croce G., Di Simone C., Frassanito F., Gaboardi P. et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med.* 2020;15(1):713. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.713>.

Информация об авторах:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 8, стр. 2; natalia.lazareva@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 68921@list.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., врач клинический фармаколог, врач-иммунолог, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская д. 2, корп. 1; ilyakukes@gmail.com

Information about the authors:

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; natalia.lazareva@gmail.com

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; professor of the Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 68921@list.ru

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), clinical pharmacologist, immunologist, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; ilyakukes@gmail.com

Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность. Особенности выбора фермента

И.Г. Пахомова, ORCID: 0000-0002-3125-6282, pakhomova-inna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы достаточно часто встречается в клинической практике врачей многих специальностей. Снижение интрадуоденального уровня липазы ниже 5–10% от нормы приводит к панкреатической стеаторее, потере массы тела и потенциальному снижению качества жизни. Данные клинические проявления чаще представлены у пациентов с первичным генезом экзокринной панкреатической недостаточности, тогда как вторичная внешнесекреторная недостаточность протекает нередко субклинически, что предопределяет проведение ее ранней диагностики. Однако многие методы диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы, которые были разработаны и применяются в клинической практике в последние годы, обладают низкой чувствительностью или специфичностью либо требуют много времени для проведения и плохо переносятся пациентами. Метод определения уровня копрологической эластазы не всегда надежен, особенно у пациентов с хронической диареей, что предопределяет его проведение в оформленных испражнениях, например на фоне терапии. Важно учитывать и тот факт, что при умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы чувствительность и специфичность оценки уровня фекальной эластазы может ослабевать на 30%. Тем не менее, независимо от получения диагностических данных и причины развития экзокринной недостаточности поджелудочной железы, целью терапии является устранение процессов мальдигестии и мальабсорбции, уменьшение выраженности симптомов расстройства пищеварения и предотвращение их негативных последствий. При этом в комплексную терапию необходимо включать ферментный препарат, выбор которого, его дозировка и длительность терапии определяются с учетом индивидуальных особенностей пациента и степени выраженности экзокринной панкреатической недостаточности. Кроме того, у пациентов с подозрением на экзокринную недостаточность поджелудочной железы по клиническим проявлениям возможно применение эмпирической заместительной ферментотерапии. Примером такого подхода для пациентов с вторичной экзокринной недостаточностью является назначение ферментного препарата, содержащего панкреатин.

Ключевые слова: вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность, мальдигестия, мальабсорбция, заместительная терапия ферментами, панкреатин

Для цитирования: Пахомова И.Г. Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность. Особенности выбора фермента. *Медицинский совет*. 2021;(12)192–199. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-192-199>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Secondary exocrine pancreatic insufficiency. Features of the choice of the enzyme

Inna G. Pakhomova, ORCID: 0000-0002-3125-6282, pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency is quite common in clinical practice of doctors of many specialties. Decrease in intraduodenal lipase levels below 5–10% of normal leads to pancreatic steatorrhea, weight loss and a potential decrease in quality of life. These clinical manifestations are more often presented in patients with a primary genesis of exocrine pancreatic insufficiency, while secondary exocrine insufficiency is more often subclinical, which predetermines its early diagnosis. However, many methods for diagnosing exocrine pancreatic insufficiency, which have been developed and used in clinical practice in recent years, have low sensitivity or specificity, or are time-consuming and poorly tolerated by patients. The method for determining the level of coprological elastase is not always reliable, especially in patients with chronic diarrhea, which predetermines its implementation in formalized stool, for example, during therapy. It is important to take into account the fact that with moderate exocrine pancreatic insufficiency, the sensitivity and specificity of assessing the level of fecal elastase can weaken by 30%. However, regardless of the receipt of diagnostic data and the cause of the development of exocrine pancreatic insufficiency, the goal of therapy is to eliminate the processes of maldigestion and malabsorption, reduce the severity of symptoms of indigestion and prevent their negative consequences. At the same time, it is necessary to include an enzyme preparation in the complex therapy, the choice of which, its dosage and duration of therapy are determined taking into account the individual characteristics of the patient and the severity of exocrine pancreatic insufficiency. In addition, in patients with suspected exocrine pancreatic insufficiency due to clinical manifestations, it is possible to use empirical enzyme replacement therapy. An example of such an approach for patients with secondary exocrine insufficiency is the appointment of the enzyme preparation containing pancreatin.

Keywords: secondary exocrine pancreatic insufficiency, maldigestion, malabsorption, enzyme replacement therapy, pancreatin

For citation: Pakhomova I.G. Secondary exocrine pancreatic insufficiency. Features of the choice of the enzyme. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):192–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-192-199>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время современный взгляд на проблему экзокринной панкреатической недостаточности у практикующего врача формируется согласно имеющимся в арсенале российским и зарубежным клиническим рекомендациям и руководящим документам, которые отражают современные представления об этиопатогенезе данного синдрома, а также диагностические и лечебные подходы [1–3]. Согласно определению, описанному в «Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы» (2018 г.), под экзокринной панкреатической недостаточностью (ЭПН) понимают нарушение функции поджелудочной железы (ПЖ), которое выражается в снижении продукции панкреатических ферментов и/или бикарбонатов [1]. При этом причины развития экзокринной недостаточности ПЖ достаточно гетерогенны. Нарушение секреции ферментов ПЖ может быть связано с абсолютным поражением органа при уменьшении объема функционирующей паренхимы, вследствие чего развивается первичная экзокринная панкреатическая недостаточность (например, при хроническом панкреатите или первичная внешнесекреторная недостаточность без панкреатита, например при муковисцидозе), так и с относительной (или вторичной) панкреатической недостаточностью. Вторичная экзокринная недостаточность обусловлена:

1. Снижением интрадуоденального уровня pH ниже 5,5 (инактивация энтерокиназы и панкреатических ферментов);
2. Моторной дисфункцией ДПК (нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом);
3. Быстрым транзитом кишечного содержимого (снижение концентрации ферментов в результате разведения);
4. Избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке (разрушение ферментов);
5. Дефицитом желчи и энтерокиназы (нарушение активации липазы и трипсиногена).

Данные изменения приводят к синдрому мальдигестии, мальабсорбции и в конечном итоге – к проявлению трофологической недостаточности.

Вместе с тем ПЖ обладает высокими компенсаторными возможностями, а также механизмами, которые частично компенсируют недостаточное количество панкреатических ферментов. При этом клинические симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ часто не проявляются до тех пор, пока уровень липазы в просвете двенадцатиперстной кишки (ДПК) не будет ниже 5–10% от уровня, определяемого после приема пищи у здоровых людей [2].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хорошо известно, что секреторным органом в сложной цепи процессов пищеварения является ПЖ. Процесс пищеварения белков осуществляется протеолитическими ферментами (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза), которые продуцируются ПЖ в виде проферментов и активизируются в просвете ДПК под влиянием энтерокиназы и pH среды ДПК. Ведущая роль при этом принадлежит бикарбонатам секрета ПЖ, при недостаточной продукции которых работа основных ферментов, функционирующих в просвете тонкой кишки, становится малоэффективной. При pH 5–7 ед. кишечный фермент энтерокиназа переводит неактивный трипсиноген в активный трипсин, запуская активацию других протеолитических ферментов. Гидролиз углеводов (крахмала, гликогена) осуществляется панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы, жиры в присутствии желчи под действием панкреатической липазы расщепляются до ди- и моноглицеридов жирных кислот и глицерина.

Важно отметить, что, наряду с прямыми эффектами панкреатического секрета (нейтрализация кислого желудочного содержимого, ферментная деполимеризация нутриентов в полостном и пристеночном кишечном пищеварении и др.), ферменты ПЖ принимают и опосредованное участие в дигестии нутриентов (мембранный гидролиз нутриентов и всасывание его продуктов, стимуляция холекинеза, влияние на скорость транзита тонкокишечного химуса, формирование и поддержание кишечного зубиоза, высвобождение дуоденальных и интестинальных регуляторных пептидов) [4].

Принципиально важным является тот факт, что действие панкреатических ферментов уменьшается по мере их продвижения от ДПК до терминальных отделов подвздошной кишки [5, 6]. При этом липаза является «лимитирующим» ферментом, и только лишь небольшое ее количество достигает тощей кишки в активной форме, необходимой для обработки химуса, в то время как протеазы, а особенно амилаза, оказываются более устойчивыми и сохраняют, соответственно, 30 и 45% своей активности в терминальных отделах тонкой кишки (табл.).

Данное обстоятельство особенно актуально у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью, когда нарушение переваривания жира развивается намного раньше, чем крахмала и белка. При этом в основе снижения активности липазы лежит ее протеолиз под воздействием протеаз, и прежде всего химотрипсина. Отдельно хотелось бы подчеркнуть важность эмульгирования жиров для гидролиза последних, которое выполняют желчные кислоты.

● **Таблица.** Динамика снижения активности ферментов по ходу тонкой кишки (%)

● **Table.** Dynamics of enzyme activity decrease along the small intestine (%)

Отдел кишечника	Активность ферментов в норме			Недостаточность ферментов		
	трип-син	ами-лаза	липаза	трип-син	ами-лаза	липаза
ДПК	100	100	100	50	50	50
Тощая кишка	70	80	50	30	35	15
Подвздошная кишка	30	45	15	15	20	>10

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОЙ ЭКЗОКРИННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Важно отметить, что вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность обычно проявляется стертой клинической симптоматикой, без типичной картины. При этом изменения, характерные для нарушенного процесса пищеварения, выявляются нередко лишь при лабораторном обследовании. Как правило, на первый план в данной ситуации выходит симптоматика основного заболевания.

Вместе с тем клиническая картина, обусловленная нарушением экзокринной функции ПЖ, независимо от причины, может иметь и сходные проявления, а именно: вздутие живота, избыточное газообразование, ощущение переливания и урчания в животе, неустойчивый стул [1, 7]. В более выраженных случаях – полифекалия, стеаторея, диарея и похудание. Если же имеется моторная дисфункция тонкой и толстой кишки с явлениями гипо- и атонии, гиперхлоргидрия, явления холестаза, то у таких пациентов нередко наблюдается склонность к хроническому запору.

При развитии трофологической недостаточности (в первую очередь при нарушении переваривания жира) отмечается снижение уровня жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), липопротеидов, макронутриентов, что в дальнейшем может привести к серьезным сердечно-сосудистым и инфекционным осложнениям [8, 9].

Диагностика экзокринной панкреатической недостаточности имеет свои особенности, поскольку специфические методы дороги и труднодоступны, что создает ограничения для широкого использования в клинической практике. Метод оценки жира в кале (при употреблении липидов, не превышающих 100 г/сут), собранного в течение 72 ч, зачастую требует много времени, плохо переносится пациентами (метеоризм, усугубление стеатореи и др.). Наиболее простым способом лабораторной оценки эффективности пищеварительных процессов служит копрологическое исследование. Нарушение переваривания вследствие дефицита панкреатических ферментов сопровождается увеличением суточного количества кала, появления в нем большого количества мышечных волокон, глыбок крахмала, капель жира. При снижении внешнесекреторной функции ПЖ нарушение всасывания жиров и белков наблюдается в 90% случаев. Однако наиболее ранним клиническим про-

явлением является развитие стеатореи вследствие снижения секреции липазы. Нарушение секреции бикарбонатов ПЖ еще больше ограничивает переваривание липидов за счет инактивации липазы и нарушения образования мицелл из-за precipitation желчных кислот. Реальный дефицит углеводов возникает при снижении секреции панкреатической амилазы более чем на 95–97% [5].

Специфическим маркером оценки нарушения экзокринной функции ПЖ является оценка эластазы-1 в кале методом иммуноферментного анализа [10]. Копрологическая эластаза абсолютно специфична для ПЖ и не детектируется ни в каких других органах или тканях. В отличие от других энзимов (амилаза, химотрипсин), экскретируемых поджелудочной железой, эластаза-1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии. Важно отметить, что проведение эластазного теста позволяет не отменять ферментативную терапию. Результаты эластазы ниже 200 мкг на 1 г кала свидетельствуют о наличии легкой степени экзокринной панкреатической недостаточности, активность ниже 100 мкг/г – о тяжелой степени ЭПН.

Вместе с тем диагностическая точность определения эластазы-1 в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным (низким уровнями эластазы) за счет разведения фермента [11]. При бактериальном гидролизе эластазы-1, который может наблюдаться при синдроме избыточного бактериального роста, диагностическая точность данного теста также снижается. Данные обстоятельства диктуют необходимость выполнения данного метода оценки фекальной эластазы в оформленных испражнениях, т. е. на фоне терапии. Важно учитывать и тот факт, что при умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы чувствительность и специфичность оценки уровня фекальной эластазы может ослабевать на 30%.

Что касается инструментальных методов диагностики, в частности лучевых, то с практической точки зрения результаты лучевой диагностики (визуализации) позволяют не только подтвердить или исключить хронический панкреатит, оценить состояние гепатобилиарной системы, но и косвенно оценить вероятность наличия ЭПН.

ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОЙ (ОТНОСИТЕЛЬНОЙ) ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Относительная экзокринная панкреатическая недостаточность при патологии гепатобилиарной системы

Заболевания гепатобилиарной системы могут сопровождаться относительной панкреатической недостаточностью, что обусловлено различными причинами: дисфункцией билиарного тракта (в т. ч. и дисфункцией сфинктера Одди), билиарной обструкцией, холестатическими поражениями печени [7]. Изменение состава желчи, недостаточное ее поступление в двенадцатиперстную кишку способствует нарушению процесса эмульгирования жиров пищи, что в дальнейшем приводит к снижению активации липазы в тонкой кишке, и затруд-

няется ее действие на гидролиз триглицеридов. При недостатке желчных кислот могут нарушаться процессы всасывания жирных кислот в тонкой кишке, нарушение времени контакта пищи с кишечной стенкой (изменение перистальтики) [12, 13]. Кроме того, при патологии гепатобилиарной зоны нередко отмечается нарушение деконъюгации желчных кислот и их энтерогепатической циркуляции, что сопровождается снижением активации липазы. Данные нарушения также могут быть обусловлены синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который может являться одной из причин вторичной экзокринной недостаточности.

Относительная экзокринная недостаточность при синдроме избыточного бактериального роста

Практически все заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисбиотическими нарушениями. При этом нередко наблюдается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), который представляет собой обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки свыше 105 м. к. (КОЕ)/мл кишечного содержимого за счет условно патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ, либо по причине ретроградной транслокации условно патогенной микрофлоры толстой кишки [14].

Известно, что токсины бактерий способствуют инактивации ферментов поджелудочной железы. Более того, при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке происходит преждевременная деконъюгация желчных кислот в верхних отделах тонкой кишки. Это способствует нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что, в свою очередь, изменяет структуру желчной мицеллы, нарушает эмульгацию жиров пищи, в результате чего развивается стеаторея [15].

Относительная экзокринная панкреатическая недостаточность при гиперсекреции соляной кислоты и дуодените

Относительная недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ может наблюдаться при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающихся желудочной гиперсекрецией, что приводит к чрезмерному «закислению среды» в кишечнике (рН ниже 5,5). При этом происходит инактивация ферментов ПЖ и, как следствие, нарушение процессов переваривания и всасывания [16]. Кроме того, воспаление в ДПК (дуоденит) нередко сопровождается нарушением секреции холецистокинина и секретина, которые регулируют образование сока поджелудочной железы.

Вместе с тем процесс нарушенного пищеварения (мальдигестия) проявляется у пациентов с длительным хроническим дуоденитом, сопровождающимся и атрофическим процессом в слизистой оболочке ДПК, вторичными изменениями в ПЖ, желудке, печени и системе желчевыделения, что в конечном итоге приводит к мальдигестии и мальабсорбции, а также трофологической недостаточности [16].

Экзокринная панкреатическая недостаточность при постгастрорезекционном синдроме

После резекции желудка (как частичной, так и тотальной) уменьшается длительность контакта пищи и фер-

ментов, возникает асинхрония между поступлением нутриентов из культы желудка, желчи и панкреатических ферментов в просвет тонкой кишки, уменьшается содержание липазы в ацинарных клетках ПЖ [1, 17, 18]. Вследствие усиления перистальтики и избыточного роста микрофлоры ускоряется транзит химуса по тонкой кишке. Кроме того, нарушение экзокринной функции ПЖ после резекции желудка может быть обусловлено ее денервацией после диссекции лимфатических узлов и пересечения ветвей блуждающего нерва [19].

Таким образом, после резекции желудка создаются условия для развития как относительной, так и абсолютной панкреатической недостаточности. Основные патофизиологические механизмы развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ после гастрэктомии представлены на *рис. 1*.

Экзокринная панкреатическая недостаточность при целиакии

Известно, что при целиакии на фоне атрофии в слизистой оболочке тонкой кишки (атрофия при целиакии носит гиперрегенераторный характер) увеличивается продукция соматостатина, что тормозит функцию холецистокининовых и секретинных клеток, нарушается секреция гормонов, стимулирующих функцию ПЖ, из проксимальных отделов тонкой кишки [20, 21].

Основные механизмы развития экзокринной недостаточности ПЖ (как первичной, так и вторичной) при целиакии представлены на *рис. 2* [22].

Важно подчеркнуть, что ЭПН при целиакии обычно имеет преходящий характер, выраженность ее уменьшается после восстановления пораженной слизистой оболочки тонкой кишки [23]. У небольшой части пациентов нарушение экзокринной функции ПЖ сохраняется, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты в течение 2 мес. [24]. Экзокринная недостаточность ПЖ может быть одной из причин более тяжелого течения и рецидивирования целиакии или неэффективности безглютеновой диеты.

Относительная экзокринная недостаточность ПЖ при синдроме раздраженного кишечника (СРК)

Известно, что СРК обусловлен дисмоторными нарушениями и изменением транзита по кишечнику, что может служить одной из причин нарушения переваривания и абсорбции жира [1, 25].

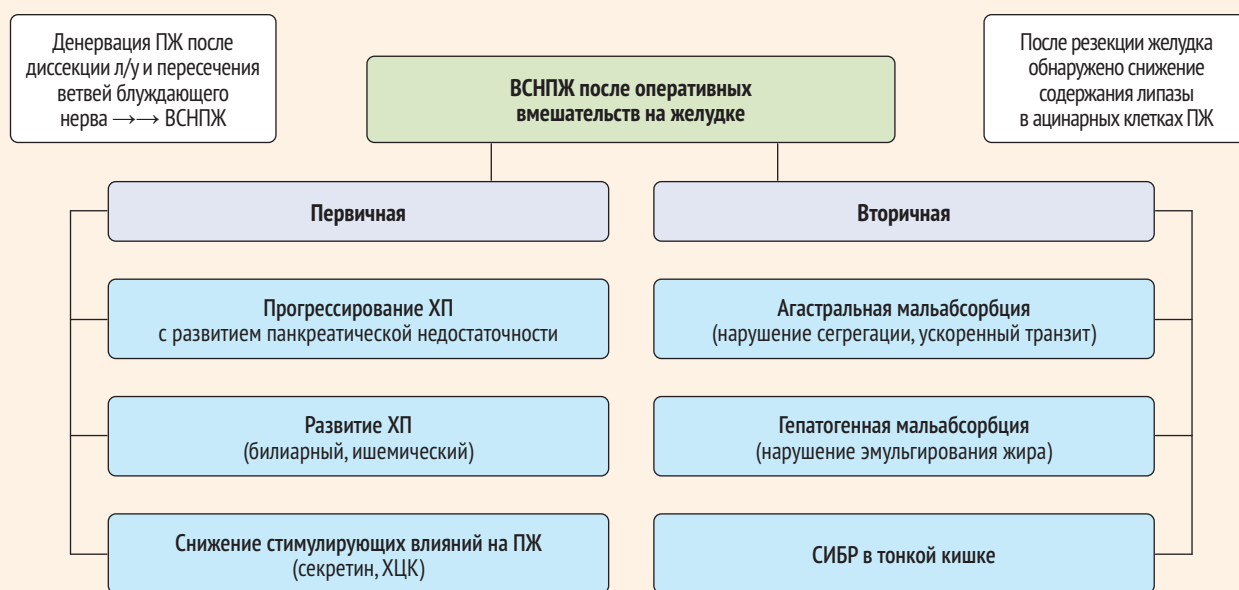
Вместе с тем в клинической практике встречаются ситуации, когда СРК может быть ошибочно диагностирован при субклинической экзокринной панкреатической недостаточности [26]. Так, в одной из работ зарубежных авторов при СРК с диарейным вариантом у 19 (6,1%) пациентов выявлено снижение активности копрологической эластазы менее 100 мкг/г [27].

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коррекции экзокринной панкреатической недостаточности направлена на купирование синдрома мальдигестии и/или мальабсорбции, а также на поддержание адекватного трофологического статуса [2].

● **Рисунок 1.** Basic pathophysiological mechanisms of the development of exocrine pancreatic insufficiency following gastrectomy

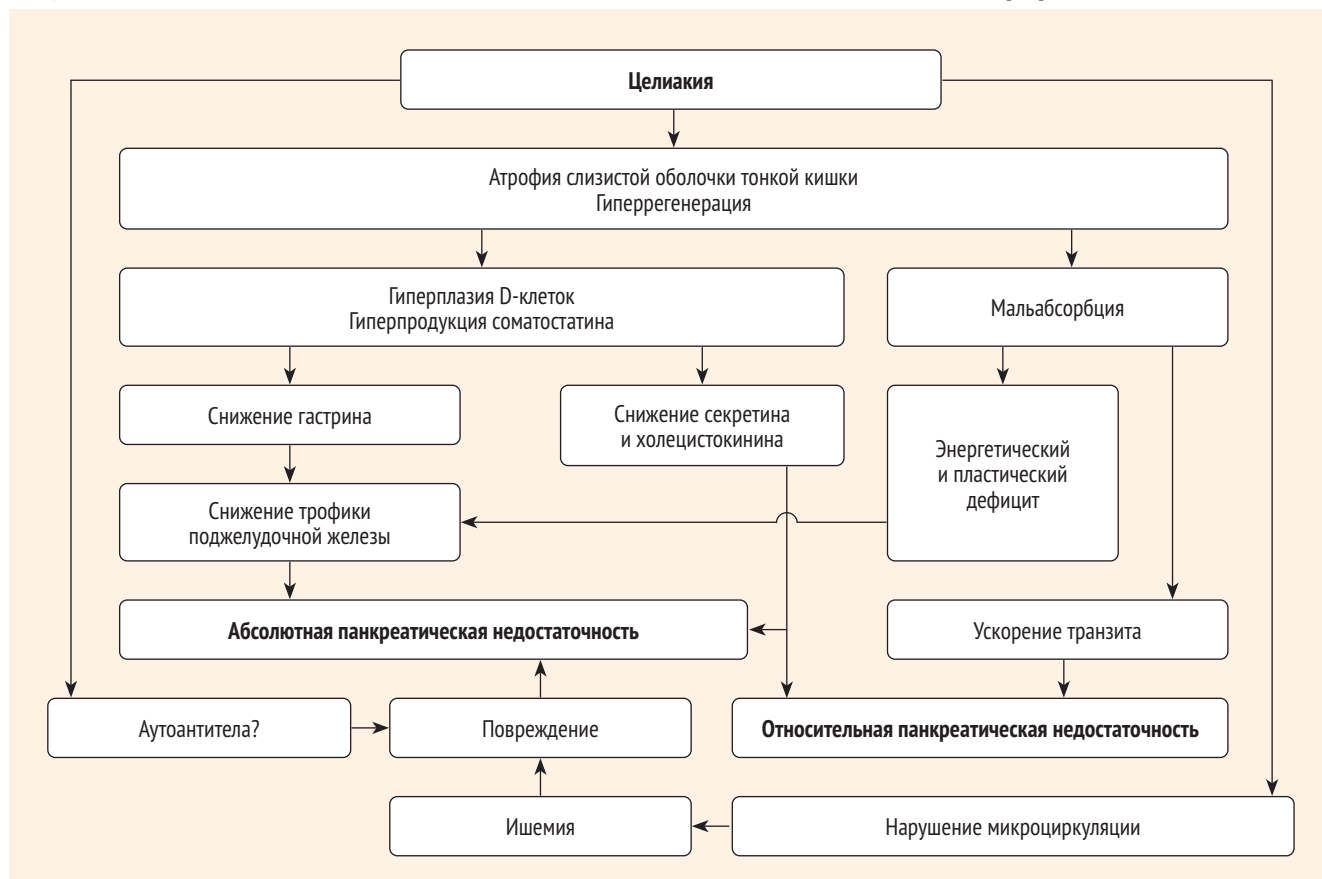
● **Figure 1.** Основные патофизиологические механизмы развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы после гастрэктомии



Примечание. ВСПНЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; ПЖ – поджелудочная железа; ХП – хронический панкреатит; ХЦК – холецистокинин; СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

● **Рисунок 2.** Механизмы развития экзокринной панкреатической недостаточности при целиакии [22]

● **Figure 2.** Mechanisms of the development of exocrine pancreatic insufficiency in celiac disease [22]



Терапия проводится по нескольким направлениям:

- лечение основного заболевания, являющегося причиной развития вторичной экзокринной недостаточности
- отказ от употребления алкоголя
- соблюдение диеты с частым приемом пищи в небольших количествах
- отдельно хотелось подчеркнуть тот факт, что рекомендации по диете с ограничением жиров при ЭПН пересмотрены. Пациентам не рекомендуют ограничивать употребление жиров (примерно 30% калорийности пищи нужно обеспечивать за счет жиров), что позволяет увеличить общую энергетическую емкость пищи и восстановить поступление жирорастворимых витаминов.

Несмотря на тот факт, что достаточно часто вторичная экзокринная недостаточность может протекать субклинически, особенно на начальных этапах, в комплексную терапию необходимо включать ферментные препараты (ФП). У пациентов с подозрением на экзокринную панкреатическую недостаточность по клиническим проявлениям возможно применение эмпирической заместительной ферментотерапии.

Для проведения заместительной терапии ферментами (ЗФТ) при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ, независимо от ее происхождения, выбор ФП обусловлен как количеством липазы, содержащейся в препарате, так и лекарственной формой (мини-микросферы, микротаблетки, микропеллеты). Эффективность заместительной терапии ферментами (ЗФТ) зависит от содержания ферментов, размеров частиц препарата, способности энтеросолюбивой оболочки растворяться при достижении нейтральных значений pH и других факторов. Для коррекции проявлений ЭПН рекомендуется индивидуальный подбор эффективной дозы ФП, при этом начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы с каждым приемом пищи с последующим ее титрованием [1–3]. Важно принимать ФП во время или сразу после приема пищи, когда переваривание жира более эффективно.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеется множество ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов и их активностью, способом производства и формой выпуска. Показателями того, что доза пищеварительных ферментов является адекватной, служат: увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день, нормальной консистенции), уменьшение или купирование вздутия живота.

Наиболее часто в практике врача используются панкреатические энзимы. Их основным компонентом является экстракт поджелудочной железы – панкреатин, содержащий протеазы, липазу и амилазу. Данные полиферментные препараты считаются наиболее универсальными и не влияют на функции желудка, печени, моторику билиарного тракта и кишечника. Вместе с тем они обеспечивают достаточное поступление ферментов и способствуют купированию таких клинических признаков, как тошнота, вздутие и урчание живота, уменьшение или исчезновению жирного блеска в стуле, снижение количества кусочков непереваренной пищи в кале.

При назначении ФП необходимо учитывать и выраженность внешнесекреторной недостаточности, поскольку

ку при относительно незначительном снижении выработки эндогенной липазы и отсутствии выраженной диареи прием ферментного препарата в чрезмерно высоких дозах по липазе может привести к запору. При относительной панкреатической недостаточности нередко имеет место легкая или средняя степень ее выраженности, что позволяет назначать пациентам меньшие дозировки ФП. Длительность применения ЗФТ определяется индивидуальной клинической ситуацией.

На российском фармацевтическом рынке панкреатические ферменты присутствуют в двух наиболее часто применяемых формах выпуска: таблетки и капсулы, которые с учетом эквивалентных доз панкреатина могут оказывать влияние на эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ. В этой связи хотелось обратить внимание на ФП, который уже много лет имеет заслуженную клиническую репутацию, – Мезим® Про (ранее – Мезим® форте 10000). Кислотоустойчивая оболочка таблетки Мезим® Про не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате энзимы от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходят при значениях pH, близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки.

Опыт российских коллег показывает, что применение Мезим® форте 10000 (Мезим® Про) по клинической эффективности в коррекции легкой и умеренной степени выраженности экзокринной недостаточности ПЖ не уступает препаратам капсулированного панкреатина [28]. Так, согласно результатам клинического исследования, Мезим® форте 10000 обеспечивает сравнимую с капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозировке компенсацию умеренной внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ. На фоне терапии препаратом Мезим® форте 10000 осложнения в виде запоров регистрировались значительно реже, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p < 0,05$).

В работе украинских авторов, в которой оценивалась эффективность и безопасность препарата Мезим® форте 10000 у пожилых больных ($n = 56$) в возрасте $74 \pm 3,7$ года, находящихся на лечении по поводу ИБС в сочетании с хроническим панкреатитом (ХП) [29], показано, что почти у 69,6% пациентов исчез метеоризм, у 21,4% отмечены незначительные проявления вздутия живота, метеоризм средней степени выраженности сохранился только у 8,9% пациентов. При этом было отмечено, что ни один пациент не прекратил лечения из-за плохой переносимости препарата. Клинические данные были подтверждены нормализацией показателей копрограммы. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что Мезим® форте 10000 можно рекомендовать как высокоэффективный и безопасный препарат для полноценной коррекции синдрома мальдигестии/мальабсорбции, в т. ч. и пожилым пациентам.

Причины неэффективности заместительной терапии ферментами могут быть связаны как с неточной диагностикой заболевания, так и с неадекватной терапией

(недостаточно правильно подобранной дозированной ФП) [30]. Пациентам с вторичной экзокринной недостаточностью необходимо назначение комплексного лечения, и в первую очередь основного заболевания. Кроме того, пациенты могут неверно соблюдать назначенную схему лечения: снижать кратность приема или принимать фермент в неправильное время (до или после еды). Необходимо учитывать наличие гиперхлоргидрии, воспалительных изменений желудка и ДПК, что приводит к несвоевременному высвобождению ферментов из лекарственной формы с их частичной инактивацией и требует, исходя из индивидуальной ситуации, назначения секретолитиков (ингибиторов протонной помпы). Действие ферментов нарушается при расстройствах моторики кишечника, что требует дополнительной коррекции дискинетических нарушений и применения про- или нормокинетиков. Особенно важно подчеркнуть необходимость, с учетом билиопанкреатогенного генеза нарушений пищеварения, назначения пациентам препаратов урсодезоксихолиевой кислоты, которая способствует уменьшению в желчи количества микролитов, вызывающих дискинезию сфинктера Одди и стенозирующий

папиллит, приводит к редукции рефлюкс-гастрита, а также стимулирует внешнесекреторную функцию ПЖ.

Побочные эффекты на фоне приема ферментных препаратов могут быть связаны с аллергическими реакциями, реже – с диареей. Длительное применение в высоких дозах в редких случаях может провоцировать развитие гиперурикозурии, повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основным методом коррекции ЭПН является заместительная терапия ферментами. При вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы ферментные препараты входят в комплексное лечение основного заболевания. Выбор ферментного препарата, его форма, дозировка и продолжительность курса определяются с учетом этиопатогенеза развития нарушений пищеварения, а также индивидуальных особенностей пациента. 

Поступила / Received 02.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2021

Принята в печать / Accepted 15.07.2021

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеев С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):72–100. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/232/205>.
- Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199. <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
- Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеев С.А. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):80–87. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789880-87>.
- Коротко Г.Ф. *Секрция поджелудочной железы*. М.: Триада-Х; 2002. 224 с.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Болезни поджелудочной железы*. М.: Медицина, Шико; 2008. 976 с.
- Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A., Ziady C.C. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J*. 2010;100(12 Pt 2):845–860. <https://doi.org/10.7196/samj.4530>.
- Pareja E., Artigues E., Aparisi L., Fabra R., Martinez V., Trullenque R. Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. *Pancreatol*. 2002;2(5):478–483. <https://doi.org/10.1159/000064715>.
- Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1355–1357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233678/>.
- Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(2):116–122. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0005-4>.
- Walkowiak J., Herzig K.H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e7. <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e7>.
- Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J., Marzeion A.M., Porsch-Ozcurumez M., Luley C. et al. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol*. 2003;41(9):903–906. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41832>.
- Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. *Билиарная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение*. М.: Адамант; 2008. 232 с.
- Агафонова Н.А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиар-
- ного панкреатита. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;(2):26–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22472099>.
- Бордин Д.С., Осипенко Ю.В., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение хронического панкреатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(7):43–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21601781>.
- Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(5):63–68. Режим доступа: https://rumedo.ru/uploads/sites/2016/pdf/Kucheriavy_2010.pdf.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А., Павлеева Е.Е. Дифференцированная ферментная терапия синдрома диспепсии. *Фарматека*. 2013;255(2):28–35. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8716>.
- Keller J., Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treatment Options Gastroenterol*. 2003;6(5):369–374. <https://doi.org/10.1007/s11938-003-0039-0>.
- Buchler M., Malfetheriner P., Glasbrenner B., Beger H.G. Rat exocrine pancreas following total gastrectomy. *Int J Pancreatol*. 1986;1(5–6):389–398. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2445872/>.
- Friess H., Böhm J., Müller M.W., Glasbrenner B., Riepl R.L., Malfetheriner P., Buchler M.W. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(2):341–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607504/>.
- Pezzilli R. Exocrine Pancreas Involvement in Celiac Disease: A Review. *Recent Patents Inflamm Allergy Drug Discovery*. 2014;8(3):167–172. <https://doi.org/10.2174/1872213x08666141122210738>.
- Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Soresi M. et al. Pancreatic insufficiency in celiac disease is not dependent on nutritional status. *Dig Dis Sci*. 1994;39(10):2235–2242. <https://doi.org/10.1007/BF02090377>.
- Sadr-Azodi O., Sanders D.S., Murray J.A., Ludvigsson J.F. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136–1142.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.023>.
- Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V., Notarbartolo A. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut*. 1991;32(7):796–799. <https://doi.org/10.1136/gut.32.7.796>.
- Walkowiak J., Herzig K.H. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(5):425–430. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00822.x>.
- Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simmonette A., Azadbakht N., Hoggard N. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):433–438. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.09.032>.

26. Thiruvengadam R., DiMaggio E.P. Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol.* 1988;255(4 Pt 1):G476–481. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1988.255.4.G476>.
27. Money M.E., Hofmann A.F., Hagey L.R., Walkowiak J., Talley N.J. Treatment of irritable bowel syndrome-diarrhea with pancreatic lipase or colesvelam and association with steatorrhea. *Pancreas.* 2009;38(2):232–233. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31817c1b36>.
28. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009;(3):3–8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13034328>.
29. Козачок Н.Н., Селюк М.Н., Бычкова С.А. Особенности лечения хронического панкреатита у лиц пожилого возраста. *Новости медицины и фармации.* 2007;(13):219. Режим доступа: <https://www.mif-ua.com/archive/article/1003>.
30. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив.* 2013;2(85):65–72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18884171>.

References

1. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Okhlobystin A.V., Alekseyenko S.A., Beloborodova Ye.V., Kucheryavy Yu.A. et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(2):72–100. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/232/205>.
2. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–199. <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
3. Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyi Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A. et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic archive.* 2017;89(8):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789880-87>.
4. Korotko G.F. Pancreatic secretion. Moscow: Triada-X; 2002. 224 p. (In Russ.).
5. Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A. *Pancreatic diseases.* Moscow: Medicine, Shiko; 2008. 976 p. (In Russ.).
6. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A., Ziyadi C.C. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J.* 2010;100(12 Pt 2):845–860. <https://doi.org/10.7196/samj.4530>.
7. Pareja E., Artigues E., Aparisi L., Fabra R., Martinez V., Trullenque R. Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. *Pancreatol.* 2002;2(5):478–483. <https://doi.org/10.1159/000064715>.
8. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(7):1355–1357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233678/>.
9. Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Reports.* 2007;9(2):116–122. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0005-4>.
10. Walkowiak J., Herzig K.H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e7. <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e7>.
11. Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J., Marzeion A.M., Porsch-Ozcurumez M., Luley C. et al. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol.* 2003;41(9):903–906. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41832>.
12. Maksimov V.A., Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Neronov V.A. *Biliary insufficiency. Etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment.* Moscow: Adamant; 2008. 232 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01004178466>.
13. Agafonova N.A. Pathology of the biliary tract as a cause of exocrine pancreatic insufficiency and the development of biliary pancreatitis. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2012;(2):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22472099>.
14. Bordin D.S., Osipenko Yu.V., Vinokurova L.V., Dubtsova E.A. Small intestine bacterial overgrowth impact in chronic pancreatitis. *Ehksperiment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(7):43–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21601781>.
15. Kucheryavy Yu.A., Oganeyan T.S. Bacterial overgrowth syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(5):63–68. (In Russ.) Available at: https://rumedo.ru/uploads/sites/2016/pdf/Kucheriavy_2010.pdf.
16. Maev I.V., Samsonov A.A., Kochetov S.A., Pavleyeva E.E. Differentiated Enzyme Therapy Of Dyspepsia Syndrome. *Farmateka.* 2013;255(2):28–35. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8716>.
17. Keller J., Luyer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treatment Options Gastroenterol.* 2003;6(5):369–374. <https://doi.org/10.1007/s11938-003-0039-0>.
18. Buchler M., Malfertheiner P., Glasbrenner B., Beger H.G. Rat exocrine pancreas following total gastrectomy. *Int J Pancreatol.* 1986;1(5–6):389–398. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2445872/>.
19. Friess H., Böhm J., Müller M.W., Glasbrenner B., Riepl R.L., Malfertheiner P., Büchler M.W. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(2):341–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607504/>.
20. Pezzilli R. Exocrine Pancreas Involvement in Celiac Disease: A Review. *Recent Patents Inflamm Allergy Drug Discovery.* 2014;8(3):167–172. <https://doi.org/10.2174/1872213x08666141122210738>.
21. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Soresi M. et al. Pancreatic insufficiency in celiac disease is not dependent on nutritional status. *Dig Dis Sci.* 1994;39(10):2235–2242. <https://doi.org/10.1007/BF02090377>.
22. Sadr-Azodi O., Sanders D.S., Murray J.A., Ludvigsson J.F. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1136–1142.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.023>.
23. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V., Notarbartolo A. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut.* 1991;32(7):796–799. <https://doi.org/10.1136/gut.32.7.796>.
24. Walkowiak J., Herzig K.H. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(5):425–430. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00822.x>.
25. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simonnette A., Azadbakht N., Hoggard N. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):433–438. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.09.032>.
26. Thiruvengadam R., DiMaggio E.P. Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol.* 1988;255(4 Pt 1):G476–481. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1988.255.4.G476>.
27. Money M.E., Hofmann A.F., Hagey L.R., Walkowiak J., Talley N.J. Treatment of irritable bowel syndrome-diarrhea with pancreatic lipase or colesvelam and association with steatorrhea. *Pancreas.* 2009;38(2):232–233. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31817c1b36>.
28. Ivashkin V.T., Shifrin O.S. The role of enzyme preparations in treatment of patients with painful form of chronic pancreatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives in Gastroenterology, hepatology.* 2009;(3):3–8. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13034328>.
29. Kozachok N.N., Selyuk M.N., Bychkova S.A. Kozachok N.N., Selyuk M.N., Bychkova S.A. Treatment characteristics of chronic pancreatitis in the elderly. *Novosti meditsiny i farmatsii = News of Medicine and Pharmacy.* 2007;(13):219. (In Russ.) Available at: <https://www.mif-ua.com/archive/article/1003>.
30. Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A., Samsonov A.A., Andreev D.N. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013;2(85):65–72. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18884171>.

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine, Associate Professor of Department of Propaedeutics and Nursing Care, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru

Современные возможности фармакологического воздействия на микрофлору и моторную активность кишечника

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozдов@yandex.ru

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

А.А. Астаповский¹, ORCID: 0000-0002-7430-3341, al.astapovskii@gmail.com

С.Ю. Сереброва^{1,2,✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, svetaserbrova@mail.ru

И.А. Комиссаренко³, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

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

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

В настоящее время лактулоза известна в основном как слабительное средство, оказывающее гиперосмотическое действие, стимулирующее перистальтику кишечника. В этом качестве препарат давно себя зарекомендовал как эффективное и безопасное средство. Лактулоза – одно из немногих средств, которое разрешено к применению у беременных женщин и детей младше 6 мес. с функциональными запорами. Пребиотические свойства лактулозы открыты в 1957 г. После проведенных исследований было обнаружено, что она способствует росту полезных бифидо- и лактобактерий. Кроме использования в качестве эффективного слабительного и пребиотического средства лактулоза с 1966 г. с успехом применяется для лечения печеночной энцефалопатии. Механизм действия заключается в том, что лактулоза препятствует всасыванию избыточного количества аммиака, который образуется в толстой кишке посредством гидролиза белка и мочевины интестинальной микрофлорой. Лактулоза, обладающая широким спектром влияния на метаболизм азота кишечной микрофлорой, нейтрализует не только аммиак, но и другие бактериальные токсины. Благодаря проведенным исследованиям, в которых продемонстрирована достоверная эффективность препарата, ведущие профессиональные сообщества включили лактулозу в свои рекомендации в качестве препарата выбора для лечения пациентов с печеночной энцефалопатией на любой стадии процесса. В статье представлены современные данные об эффективности и безопасности использования лактулозы при различных заболеваниях. Кроме того, уделено внимание такому понятию, как микробиота. Описаны ее свойства и функции в организме человека.

Ключевые слова: микробиота, лактулоза, пребиотик, печеночная энцефалопатия, запор

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А. Современные возможности фармакологического воздействия на микрофлору и моторную активность кишечника. *Медицинский совет.* 2021;(12):200–208. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-200-208>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern opportunities of pharmacological effect on gut microbiome and motor activity

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozдов@yandex.ru

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Alexander A. Astapovskiy¹, ORCID: 0000-0002-7430-3341, al.astapovskii@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2,✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, svetaserbrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko³, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

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

² Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Currently, lactulose is known to most as a laxative that has a hyperosmotic effect, stimulating intestinal peristalsis. The drug has long established itself as a safe and effective medicine. Lactulose is one of the few drugs that is approved for use in pregnant women and children under 6 months of age with functional constipation. The prebiotic properties of lactulose were discovered in 1957. After research, it was found that it promotes the growth of beneficial bacteria, such as bifidobacteria and lactobacilli. In addition to being used as an effective weak and prebiotic agent, lactulose has been successfully used since 1966 for the treat-

ment of hepatic encephalopathy. The mechanism of action of the drug is that it prevents the absorption of excess ammonia, which is formed in the large intestine, through the hydrolysis of protein and urea by the intestinal microflora. Lactulose, which has a wide range of effects on nitrogen metabolism by the intestinal microflora, affects not only ammonia, but also other bacterial toxins as a result of the studies that have demonstrated the reliable effectiveness of the drug, the world's leading professional communities have included lactulose in their recommendations as the drug of choice for the treatment of patients with hepatic encephalopathy at any stage of the disease. The article presents current data on the effectiveness and safety of the use of lactulose in various diseases. In addition, attention is paid to such a concept as microbiota. Its functions and influence on the human body are described.

Keywords: microbiota, lactulose, prebiotic, hepatic encephalopathy, constipation

For citation: Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A. Modern opportunities of pharmacological effect on gut microbiome and motor activity. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-200-208>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека населен большим количеством микроорганизмов (около 100 трлн), включая бактерии, грибы, археи и простейшие, совокупность которых обычно называется микробиотой. Отношения между организмом хозяина и микробиотой кишечника, называемые в данном случае симбиозом, развиваются на протяжении миллионов лет. Состав микробиоты в значительной степени определяется потребностями отдельных бактерий в питательных веществах и сильно варьирует в разных частях ЖКТ. Необходимо отметить, что состав микробиоты у разных людей может сильно различаться [1]. Принято считать, что формирование микробиоты начинается с момента рождения, хотя это мнение в настоящее время ставится под сомнение рядом исследователей, утверждающих, что некоторые микроорганизмы, характерные для кишечника, обнаруживаются в тканях матки и в плаценте [2, 3]. На ранних стадиях развития организма состав микробиоты беден и включает в себя два основных типа бактерий: актинобактерии и протеобактерии [4]. В течение первого года жизни микробное разнообразие увеличивается, и состав микробиоты приближается к такому взрослому человеку [5]. Примерно к 2,5 годам жизни состав, разнообразие и функциональная активность микробиоты у детей уже напоминают микробиоту взрослых [6]. Она включает в себя и облигатных, и транзитных представителей. Микроорганизмы могут находиться как в просвете кишечника, так и в пристеночной слизи.

Более 99% микробиоты кишечника состоит из бактерий, принадлежащих к 4 типам: фирмикуты (*Firmicutes*), бактероиды (*Bacteroidetes*), протеобактерии (*Proteobacteria*) и актинобактерии (*Actinobacteria*) [7]. У здоровых людей, как правило, доминируют два типа: бактероиды и фирмикуты [8]. Численность бактерий увеличивается по ходу ЖКТ сверху вниз. Так, в ротовой полости и в желудке из-за кислой среды их количество невелико и составляет от 0 до 10^3 КОЕ/мл, в то время как в нижних отделах ЖКТ их количество постепенно увеличивается и составляет примерно 10^4 – 10^7 КОЕ/мл в тонкой кишке и 10^{13} КОЕ/мл в толстой кишке. [9]. Основными факторами, которые ограничивают размножение бактерий в верхних отделах

ЖКТ, являются быстрое движение пищевых масс, барьерная функция кислого содержимого желудка, секреция желчи и сока поджелудочной железы. Также необходимо отметить, что в тонкой кишке преобладают аэробы, и по мере продвижения вниз по ЖКТ они сменяются факультативными, а затем и облигатными анаэробами из-за того, что парциальное давление кислорода в верхних отделах ЖКТ выше, чем в нижних [10].

РОЛЬ И ФУНКЦИИ МИКРОБИОТЫ

Функции микробиоты человека – это участие в переваривании пищевых субстратов, синтезе ряда биологически активных веществ, развитии иммунного ответа [11]. Микробиота ЖКТ имеет решающее значение для синтеза *de novo* необходимых витаминов, которые человеческий организм не способен производить самостоятельно. Например, молочнокислые бактерии являются ключевыми микроорганизмами, которые участвуют в образовании витамина B_{12} , который не может быть синтезирован ни животными, ни растениями, ни грибами [12]. *Bifidobacteria* являются основными продуцентами фолиевой кислоты, которая участвует в жизненно важных метаболических процессах человека, включая синтез и репарацию ДНК [13]. Также кишечная микробиота принимает участие в производстве многих других витаминов, микро- и макроэлементов: витамина К, рибофлавина, биотина, никотиновой кислоты, пиридоксина, тиамина и др. [14]. Все это в совокупности влияет на здоровье человека. Например, связанные с изменениями микробиоты нарушения метаболизма желчных кислот, холина, витаминов, пуринов вызывают развитие метаболических заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет 2-го типа [15].

Кишечные бактерии также обеспечивают потребности в короткоцепочечных жирных кислотах (SCFAs; C2–C6) путем ферментации крахмала или неперевариваемых углеводов. В частности, бактерии *Firmicutes* и *Bacteroidetes* производят SCFAs из неперевариваемых углеводов совместно с *Bifidobacteria*, которые специализируются на ферментации олигосахаридов [16]. SCFAs представляют собой анионы, которые присутствуют в содержимом толстой кишки в виде ацетата, пропионата и бутира-

та [17]. Их ценность для человека в настоящий момент доказана. Так, бутират обладает противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Кроме того, бутират является важным источником энергии для колоноцитов [18, 19]. SCFA's также играют роль в регулировании иммунного ответа и воспаления. Они влияют на образование цитокинов, например стимулируя синтез ИЛ-18, который участвует в поддержании и восстановлении целостности эпителия кишечника [19].

Существует большая доказательная база в пользу участия кишечной микробиоты в поддержании эпителиального гомеостаза [20]. Например, *Lactobacilli rhamnosus* GG ускоряют обновление и заживление клеток эпителия кишечника [21]. Помимо *Lactobacilli rhamnosus* GG в сохранности целостности эпителия принимают участие *A. muciniphila* и *Lactobacillus plantarum* [22, 23].

Кишечная микробиота человека играет фундаментальную роль в развитии и поддержании функциональной активности иммунной системы [24]. Показано, что, например, у мышей с дефицитом кишечной микробиоты обнаруживается незрелая лимфоидная ткань, снижено количество лимфоцитов, содержание антимикробных пептидов и иммуноглобулина А [25, 26]. Микробиота кишечника принимает участие в регуляции и развитии CD4+ Т-клеток [27]. CD4+ Т-клетки могут дифференцироваться на четыре основных подтипа: Т-хелперы 1, 2 и 17-го типов (Th1, Th2 и Th17), а также регуляторные Т-клетки (Treg). Сохраненный баланс подтипов Т-клеток является решающим фактором в определении здоровья человека [28]. Например, неконтролируемая дифференцировка Т-клеток может вызывать различные аутоиммунные заболевания или аллергические реакции. Особое внимание следует уделить тому, что кишечная микробиота регулирует Treg клетки, ведь именно их дисфункция приводит к аутоиммунным нарушениям [29]. Таким образом, нормальная кишечная микробиота оказывает огромное влияние на иммунную систему человека и выполняет множество важных функций, в частности способствует защите человеческого организма от различных патогенов.

Помимо участия в формировании иммунного ответа микробиота напрямую препятствует колонизации патогенных бактерий за счет конкуренции за места прикрепления, питательные вещества, а также посредством производства антимикробных веществ. Это называется «резистентностью к колонизации» [30]. Так, например, *Bacteroides thetaiotaomicron*, который является анаэробом и обитает в толстой кишке, потребляет углеводы, необходимые для выживания *S. rodentium*, что способствует конкурентному вытеснению этого патогена из просвета кишечника [31]. *B. thuringiensis* выделяет бактериоцин, который непосредственно воздействует на спорообразующие бациллы и клостридии, такие как *Clostridium difficile* [32]. Именно поэтому длительный прием антибиотиков оказывает глубокое влияние на микробиоту, изменяя ее структуру и приводя к увеличению популяции патогенных микроорганизмов, как следствие – к различным заболеваниям [33].

Помимо указанных функций микробиота оказывает влияние на моторику ЖКТ. Например, в эксперименте

у стерильных животных наблюдалось не только расстройство двигательной функции, но и изменения морфологии и функций нервной и мышечной ткани [34]. Влияние на моторику ЖКТ микробиотой осуществляется главным образом за счет прямого раздражения стенки кишечника продуктами жизнедеятельности бактерий [34]. Например, такие метаболиты, как деконъюгированные соли желчных кислот, вызывают мощный двигательный ответ, что, в свою очередь, играет роль в развитии диареи при синдроме раздраженной кишки [35]. Микробиота толстой кишки, в свою очередь, обеспечивает ферментацию невсасывающихся углеводов, в результате чего образуется газ, который, увеличиваясь в объеме, растягивает стенку кишки, вызывая рефлекторное усиление моторики [36]. Некоторые бактерии выделяют оксид азота, который способен влиять на моторную и сенсорную функции кишечника [37].

Известно также, что микробиота кишечника принимает участие в выведении ядовитых соединений, детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов и др.). С одной стороны, микробиота действует как сорбент, выводя токсические продукты вместе с кишечным содержимым, а с другой, – катаболизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд [38].

Хотя кишечная микробиота относительно устойчива к изменениям и способна к самостоятельному восстановлению, есть некая вероятность, что баланс будет нарушен, в таком случае возникнет дисбиоз. Дисбиоз кишечника представляет собой изменения в качественном и/или количественном составе микробиоты с развитием микробиологического дисбаланса между ее представителями [39]. Средствами коррекции кишечной микробиоты при дисбиозе являются:

- пробиотики – живые микроорганизмы, использование которых в необходимых количествах оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм [40];
- пребиотики – специальные ингредиенты немикробного состава, которые избирательно стимулируют рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника (инулин, лактулоза) [40];
- синбиотики – продукты, представляющие собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков, которые оказывают взаимоусиливающее действие на функции ЖКТ [41].

Именно к пребиотикам относятся препараты лактулозы. Лактулоза, также известная как 1,4-бета-галактозид-фруктоза, представляет собой неабсорбируемый синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы [42]. E. Montgomery и C. Hudson в 1930 г. впервые синтезировали лактулозу путем изомеризации лактозы с использованием раствора гидроксида кальция [43]. А уже в 1959 г. F. Petuely совместно с F. Mayerhofer описали результаты применения лактулозы в качестве слабительного средства [44]. С этого момента было проведено немало исследований, расшифровавших механизм действия и подтвердивших эффективность лактулозы при различных заболеваниях ЖКТ и не только.

Лактулоза – это синтетический дисахарид, который не встречается в природе. Механизм действия препарата заключается в том, что молекула лактулозы, не являющая-

ся субстратом ферментов тонкой кишки, в толстой кишке расщепляется флорой на низкомолекулярные органические кислоты (главным образом на молочную, уксусную, масляную и пропионовую), что приводит к снижению pH внутрипросветного содержимого кишечника. Лактулоза не абсорбируется, вследствие чего происходит повышение осмотического давления, которое вызывает задержку жидкости в просвете кишечника и увеличивает объем кишечного содержимого. В результате происходит стимуляция перистальтики кишечника и изменяется консистенция стула, за счет чего и реализуется слабительное действие препарата. Лактулоза полностью метаболизируется при применении в дозах до 40–75 мл.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАКТУЛОЗЫ ПРИ ЗАПОРЕ

Как было сказано выше, лактулоза впервые начала применяться как слабительное средство с 1959 г. Запор – это симптом, а не заболевание. Причины, вызывающие запоры, можно разделить на первичные (идиопатические), связанные с проблемами моторной функции толстой кишки, которые приводят к нарушению процесса дефекации, и вторичные, связанные с органическими заболеваниями [45]. Симптомы запора наблюдаются у 12–19% взрослого населения США, Германии, Франции, Италии. Также отмечается, что у лиц старше 60 лет запоры встречаются чаще – примерно в 36% случаев [46]. Нарушение функционирования кишечника резко снижает качество жизни людей, уменьшает их работоспособность, повышает риск развития тяжелых заболеваний, в том числе дивертикулярной болезни и колоректального рака [47]. Важным социально-экономическим аспектом является то, что на диагностику и лечение запоров расходуется значительная часть бюджетов государств: только в США ежегодные затраты составляют около 7 млрд долларов [48].

Согласно клиническим рекомендациям лечение запоров должно быть поэтапным и начинаться прежде всего с повышения физической активности, употребления большого количества жидкости и пищевых волокон [49]. В случае неэффективности немедикаментозного ведения пациентов в качестве препаратов первого выбора применяются осмотические слабительные, в частности лактулоза. Препарат хорошо зарекомендовал себя при запорах у пациентов самых разных возрастных и нозологических групп. Например, лактулоза оценивалась в качестве препарата для лечения хронического запора у детей.

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 100 детей с хроническим запором, установленным согласно актуальным на тот момент Римским критериям II [50]. Детей рандомизировали на 2 группы по 50 человек в каждой, в одной группе назначали лактулозу, в другой – плацебо. Исследование продолжалось в течение 6 нед. Первичным результатом было возникновение у маленького пациента ежедневной дефекации. Вторичные результаты основывались на признаках изменения консистенции стула и наличии побочных эффектов. Через 6 нед. группа, в которой назначалась лактулоза, показала лучшие

результаты по частоте достигнутой ежедневной дефекации ($p < 0,01$) и динамике консистенции стула ($p < 0,01$), чем группа плацебо. Между двумя группами не наблюдалось достоверных различий в частоте нежелательных явлений. Авторы отметили, что лактулоза может эффективно и безопасно применяться у детей с хроническим запором, хотя дальнейшие исследования по эффективности и безопасности все еще необходимы [51].

Также огромным плюсом лактулозы по сравнению с другими слабительными является то, что это единственный препарат, разрешенный для применения у детей до 1 года жизни для лечения запора согласно официальной инструкции по медицинскому применению. Другая группа пациентов, которые часто страдают запорами, – беременные женщины. Запор при беременности является самой частой патологией кишечника и наблюдается примерно в 25% случаев [52]. Причины запора у беременных многочисленны. Но поскольку запоры чаще встречаются на ранних сроках, считается, что основной вклад в их формирование вносят половые гормоны, баланс которых имеет свои особенности в данном случае [53]. Если изменение образа жизни, питания и физической активности не помогает избавиться от запора, необходимо начать прием слабительно препарата. Лактулоза – одно из немногих слабительных средств, разрешенных и одобренных FDA для применения у беременных и относящихся к классу B, а это значит, что она не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием [54].

В ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» было проведено небольшое клиническое исследование эффективности, безопасности и переносимости лактулозы во время беременности. В исследовании приняли участие 150 беременных женщин, которые страдали запорами. В результате проведенного лечения, длившегося в среднем 4 нед., у 145 (96,7%) женщин нормализовался стул, появилось чувство полного опорожнения кишечника. Также авторы отметили, что во время лечения ни в одном случае не наблюдалось возникновения или усугубления клинических признаков угрозы прерывания беременности, ухудшения общего самочувствия или нарастания тяжести преэклампсии. Таким образом авторы показали, что лактулоза является препаратом выбора для лечения запора у беременных из-за его высокой эффективности, хорошей переносимости и безопасности для матери и плода [55].

ПРЕБИОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛАКТУЛОЗЫ

Как было сказано выше, пребиотики – это неусвояемые ингредиенты продуктов питания, которые благотворно влияют на организм человека. В 1955 г. G.R. Gibson дал определение пребиотикам, а уже в 1957 г. F. Petuely обнаружил пребиотические свойства лактулозы [56, 57]. Действие данного дисахарида как пребиотика заключается в том, что он потенцирует рост полезных бифидо- и лактобактерий, а количество *E. coli* уменьшает [58]. Известно, что большинство патогенных кишечных бактерий предпочитает слабощелочную или нейтральную

среду. Лактулоза, создавая кислую среду в просвете кишечника, угнетает процессы гниения и создает более благоприятные условия для размножения «полезных» бактерий в толстой кишке.

Было проведено небольшое рандомизированное исследование фармакодинамических эффектов лактулозы в качестве пребиотического средства у пациентов с хроническим заболеванием почек (ХБП). Авторы изучали, как лактулоза влияет на фекальную микрофлору пациентов с ХБП. Всего 32 пациента с 3 и 4-й стадиями ХБП были разделены на 2 равные группы. Пациенты 1-й группы получали сироп лактулозы 30 мл 3 р/день в течение 8 нед., а контрольной группы – плацебо. После окончания 8-недельного периода у всех больных были взяты образцы фекалий, в которых было подсчитано количество лакто- и бифидобактерий, кроме того, оценивался уровень креатинина. Через 8 нед. было отмечено, что в группе пациентов, получавших лактулозу, уровень креатинина значительно снизился ($3,90 \pm 1,43$ до $3,60 \pm 1,44$; $p = 0,003$), а в контрольной группе повысился ($3,87 \pm 2,08$ до $4,11 \pm 1,99$; $p = 0,03$). На фоне приема лактулозы статистически достоверно увеличилось количество лактобактерий ($3,61 \pm 0,54$ до $4,90 \pm 0,96$; $p < 0,001$) и бифидобактерий ($2,79 \pm 1,00$ до $3,87 \pm 1,13$; $p < 0,001$). Результаты данного исследования показывают, что увеличение количества бифидо- и лактобактерий, по-видимому, ведет к снижению концентраций уремических токсинов, что, в свою очередь, может позитивно влиять на функции почек у пациентов с ХБП [59].

В другом исследовании приняли участие 60 здоровых женщин в возрасте 18–65 лет. Их разделили на 2 группы, в 1-й группе назначали лактулозу по 2 г/сут в течение 2 нед., в другой группе – плацебо. Критерии эффективности основывались на изменении частоты дефекации, кроме того, оценивались абсолютное и относительное количество бифидобактерий в фекалиях. Частота дефекации была значительно выше в группе пациенток, принимавших лактулозу ($4,28 \pm 0,23$ р/нед), чем в группе плацебо ($3,83 \pm 0,23$ р/нед). Разница между группами составила 0,45 ([95% ДИ 0,10–0,80], $p = 0,013$). Количество бифидобактерий в фекалиях (КОЕ) было значительно более высоким в группе лактулозы ($9,53 \pm 0,06$), чем в группе плацебо ($9,16 \pm 0,06$). Разница между группами составила 0,37 ([95% ДИ 0,23–0,49], $p < 0,0001$). Количество бифидобактерий также было выше в группе лактулозы ($25,3 \pm 1,4\%$), чем в группе плацебо ($18,2 \pm 1,4\%$). Разница между группами составила 7,1 ([95% ДИ 2,9–11,4], $p = 0,0014$). Таким образом, лактулоза обладает пребиотическим действием, увеличивая абсолютное и относительное количество бифидобактерий [60].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАКТУЛОЗЫ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – нарушение функций головного мозга, вызванное печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием и проявляющееся нейропсихиатрической дисфункцией от нарушения концентрации и внимания до развития комы [61].

Считается, что основной механизм развития ПЭ состоит в повышении в крови концентраций нейротоксинов кишечного происхождения, в частности аммиака, который в итоге поступает в головной мозг из-за неспособности печени удалять это вещество из кровотока [62]. ПЭ увеличивает риск смертности и является одним из наиболее тяжелых осложнений ряда заболеваний печени. Чаще всего ПЭ (примерно в 30–40%) развивается у пациентов с циррозом печени [61]. ПЭ имеет значительное экономическое влияние на систему здравоохранения не только за счет прямых медицинских затрат (особенно при госпитализации), но и вследствие косвенных затрат, возникающих, например, из-за потери производительности труда и инвалидизации [63]. Лактулоза считается препаратом первой линии для лечения пациентов с ПЭ с тех пор, как результаты ее использования при данной патологии были впервые опубликованы в отчете в 1966 г. [64].

Механизм действия лактулозы при ПЭ заключается в том, что ее метаболизм в толстой кишке приводит к закислению кишечника, что, в свою очередь, способствует образованию неабсорбируемого аммония из аммиака, который образуется посредством гидролиза белка и мочевины интестинальной микрофлорой. Кроме этого, лактулоза стимулирует рост бактерий, которые утилизируют аммиак в процессе синтеза собственных белков. L. Gluud et al. в 2016 г. в своем метаанализе 38 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что лактулоза по сравнению с плацебо демонстрирует достоверную эффективность в качестве средства профилактики и лечения пациентов с ПЭ любой степени тяжести. Кроме того, лактулоза достоверно снижает риск развития таких серьезных осложнений заболеваний печени, как печеночная недостаточность, кровотечение из варикозно-расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром [64]. В совместных клинических рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) «Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени», опубликованных в 2014 г. (Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL), лактулозу назначают в дозе 30–45 мг 3–4 р/сут, затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был максимально 2–3 раза в день.

Авторский коллектив настоящей статьи имеет собственный опыт применения лактулозы, который можно проиллюстрировать следующим клиническим случаем.

Больной М., 45 лет. Госпитализирован с циррозом печени алкогольной этиологии (длительное злоупотребление алкоголем в анамнезе), класс В по Child-Pugh (9 баллов). Портальная гипертензия: (ВРВП II–III), диаметр воротной вены – 14 мм, селезеночной вены – 11 мм. Асцит. Цитопенический синдром. Энцефалопатия смешанного генеза (печеночная, токсическая) I–II ст. Хронический панкреатит алкогольной этиологии. Отечно-асцитический синдром. Печень, селезенка не пальпируются из-за выраженного асцита.

При оценке функционального состояния печени выявлены нарушения ее белково-синтетической функции (альбумин 32,3 г/л, протромбин 56,2%, фибриноген 1,8 г/л). Уровень билирубина: общий – 104,2 мкмоль/л, прямой – 48,6 мкмоль/л, АСТ – 135 Е/л, ЩФ – 178 Е/л, ГГТП – 402,5 Е/л. Остальные биохимические параметры без отклонений от нормы. Проведен диагностический лапароцентез. В асцитической жидкости все показатели были в пределах нормы.

Энцефалопатия по клиническим данным (слабость, инверсия сна, снижение критики по отношению к собственной личности и заболеванию), выполнение теста связи чисел (ТСЧ) – 110 с, восприятие вызванных потенциалов (ВЗП) – 36 Гц, уровень аммиака составлял 121 мкг/дл (норма до 80 мкг/дл).

Больному проводилась терапия: гепатопротекторы, ферменты, диуретическая терапия (Верошпирон и торасемид), атенолол, ингибиторы протонной помпы, внутривенно глюкоза, витамины группы В и витамин С. К 7-му дню терапии адекватного ответа на диуретическую терапию не было, диурез за сутки составлял +220 мл, вес снизился на 1 кг, к терапии добавлен в/в Лазикс 60 мг/день. У больного сохранялись жалобы на слабость, инверсию сна. При оценке проявлений энцефалопатии: ТСЧ – 115 с, ВЗП – 38 Гц, уровень аммиака – 107 мкг/дл. К терапии добавлена лактулоза в дозе 30 мл 3 р/день в течение 3 дней с увеличением до 45 мл 3 р/день. К 5-му дню терапии лактулозой у больного установился мягкий стул 3–4 р/день. При оценке состояния больного еще через 14 дней: ТСЧ – 89 с, ВЗП – 38,9 Гц, аммиак – 89 мкг/дл, уровень цинка в сыво-

ротке крови – 7,2 мкмоль/л. К 21-му дню терапии лактулозой больной отметил улучшение ритма сна, уменьшение сонливости, улучшение общего самочувствия. При оценке ПЭ: ТСЧ составил 79 с, ВЗП – 39 Гц, концентрация аммиака в сыворотке крови составила 85 мкг/дл. У пациента отмечалось улучшение течения цирроза печени (уменьшились проявления отечно-асцитического синдрома, повысился гемоглобин, снизился уровень билирубина, АСТ, повысился альбумин и протромбин).

Через 8 нед. курса терапии лактулозой у больного отмечены нормализация сна, улучшение общего самочувствия, при оценке ПЭ: ТСЧ составил 71 с, ВЗП – 39 Гц, аммиак – 75,2 мкг/дл. Таким образом, у данного больного дополнительная терапия лактулозой привела к уменьшению признаков печеночной энцефалопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лактулоза, кроме слабительного действия, обладает пребиотическими свойствами, нейтрализующим эффектом в отношении некоторых токсинов, препятствующим их всасыванию и усиливающим выведение. В настоящий момент лактулоза считается препаратом выбора для пациентов с печеночной энцефалопатией любой стадии. Спектр показаний к применению лактулозы довольно широк, но необходимы дальнейшие исследования, которые могут существенно его расширить.



Поступила / Received: 08.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised: 30.04.2021
Принята в печать / Accepted: 04.05.2021

Список литературы

- Pickard J., Zeng M., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol. Rev.* 2017;279(1):70–89. <https://doi.org/10.1111/imr.12567>.
- Aagaard K., Ma J., Antony K., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Rodríguez J., Murphy K., Stanton C., Ross R.P., Kober O.I., Juge N. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015;26:26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
- Bäckhed F., Programming of Host Metabolism by the Gut Microbiota. *Ann. Nutr. Metab.* 2011;58(2 Suppl):44–52. <https://doi.org/10.1159/000328042>.
- Palmer C., Bik E., DiGiulio D., Relman D.A., Brown P.O. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>.
- Koenig J., Spor A., Scalfone N., Fricker A., Stombaugh J., Knight R. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;108(1 Suppl):4578–4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>.
- Ley R., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Ramey R.R., Bircher J.S. et al. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. 2008. *Science*;320(5883):1647–1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>.
- Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion.* 2016;93(3):176–181. <https://doi.org/10.1159/000444066>.
- Forgie A.J., Fough J.M., Willing B.P. Diet-Microbe-Host Interactions That Affect Gut Mucosal Integrity and Infection Resistance. *Front. Immunol.* 2019;10:1802. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01802>.
- Sekirov I., Russell S., Antunes L., Finlay B.B. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2010;90(3):859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- O'Hara A., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>.
- LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013;24(2):160–168. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>.
- Pompei A., Cordisco L., Amaretti A., Zanoni S., Matteuzzi D., Rossi M. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007;73(1):179–185. <https://doi.org/10.1128/AEM.01763-06>.
- Hill M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur. J. Cancer Prev.* 1997;6(1 Suppl):S43–S45. <https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00009>.
- Palau-Rodríguez M., Tulipani S., Queipo-Ortuño M.I., Urpi-Sarda M., Tinahones F.J., Andres-Lacueva C. Metabolomic insights into the intricate gut microbial–host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front. Microbiol.* 2015;6:1151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01151>.
- Marchesi J.R., Adams D.Y., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016;65(2):330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
- Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol.* 2017;52(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9>.
- Morrison D., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
- Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin. Transl. Immunol.* 2016;5(4):e73. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>.
- Natividad J., Verdu E. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol. Res.* 2013;69(1):42–51. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007>.
- Swanson P., Kumar A., Samarin S., Vijay-Kumar M., Kundu K., Murthy N. et al. Enteric commensal bacteria potentiate epithelial restitution via reactive oxygen species-mediated inactivation of focal adhesion kinase phosphatases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108(21):8803–8808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010042108>.
- Reunanen J., Kainulainen V., Huuskonen L., Ottman H.N., Belzer C., Huhtinen H.L. et al. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015;81(11):3655–3662. <https://doi.org/10.1128/AEM.04050-14>.

23. Chen H., Yang J., Zhang M., Zhou Y.K., Shen T.Y., Chu Z.X. et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colonic epithelial barrier dysfunction by modulating the apical junctional complex and PepT1 in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(6):G1287–G1297. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00196.2010>.
24. Falk P., Hooper L., Midtvedt T., Gordon J.I. Creating and Maintaining the Gastrointestinal Ecosystem: What We Know and Need To Know from Gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62(4):1157–1170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98942/>
25. Bouskra D., Brézillon C., Bérard M., Werts C., Varona R., Boneca I.G., Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature.* 2008;456(7221):507–510. <https://doi.org/10.1038/nature07450>.
26. Hapfelmeier S., Lawson M., Slack E., Kirundi J.K., Stoeil M., Heikenwalder M. et al. Reversible Microbial Colonization of Germ-Free Mice Reveals the Dynamics of IgA Immune Responses. *Science.* 2010;328(5986):1705–1709. <https://doi.org/10.1126/science.1188454>.
27. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16(6):915–931. <https://doi.org/10.1053/bega.2002.0342>.
28. Littman D.R., Rudensky A.Y. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation. *Cell.* 2010;140(6):845–858. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.021>.
29. Wu H., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3(1):4–14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>.
30. Bäuml A., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535(7610):85–93. <https://doi.org/10.1038/nature18849>.
31. Kamada N., Kim Y., Sham H., Vallance B.A., Puente J.L., Martens E.C., Núñez G. Regulated Virulence Controls the Ability of a Pathogen to Compete with the Gut Microbiota. *Science.* 2012;336(6086):1325–1329. <https://doi.org/10.1126/science.1222195>.
32. Huang T., Zhang X., Pan J., Su X., Jin X., Guan X. Purification and Characterization of a Novel Cold Shock Protein-Like Bacteriocin Synthesized by *Bacillus thuringiensis*. *Sci Rep.* 2016;6:35560. <https://doi.org/10.1038/srep35560>.
33. Ferreyra J., Wu K., Hryckowian A., Bouley D.M., Weimer B.C., Sonnenburg J.L. Gut Microbiota-Produced Succinate Promotes *C. difficile* Infection after Antibiotic Treatment or Motility Disturbance. *Cell Host Microbe.* 2014;16(6):770–777. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.003>.
34. Barbara G., Stanghellini V., Brandi G., Cremon G., Di Nardo G., De Giorgio R., Corinaldesi R. Interactions Between Commensal Bacteria and Gut Sensorimotor Function in Health and Disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2560–2568. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x>.
35. Wedlake L., Ahern R., Russell D., Thomas K., Walters J.R., Andreyev H.J. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):707–717. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x>.
36. Pimentel M., Lin H., Enayati P., van den Burg B., Lee H.R., Chen J.H. et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(6):G1089–G1095. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00574.2004>.
37. Lamine F., Fioramonti J., Bueno L., Nepveu F., Cauquil E., Lobysheva I. et al. Nitric oxide released by lactobacillus farciminis improves TNBS-induced colitis in rats. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(1):37–45. <https://doi.org/10.1080/00365520310007152>.
38. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011;21(5):17–27. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/371-fiziologicheskoe-znachenie-kishechnoy-mikroflory/show/full/>
39. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006;55(2):205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
40. 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. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
41. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L., Nalin R. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006;55(2):205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
42. Elkington S.G. Lactulose. *Gut.* 1970;11(12):1043–1048. <https://doi.org/10.1136/gut.11.12.1043>.
43. Montgomery E., Hudson C. Relations between rotatory power and structure in the sugar group. XXVII. Synthesis of a new disaccharide ketose (lactulose) from lactose. *J Am Chem Soc.* 1930;52(5):2101–2106. <https://doi.org/10.1021/ja01368a060>.
44. Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur Regulation der Darmtagheit des Erwachsenen mit Hilfe der Lactulose (Bifidus-Faktor). *Wien Klin Wochenschr.* 1959;71:865–869.
45. Andrews C., Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(B Suppl.):16B–21B. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206564/>
46. Wald A., Scarpignato C., Müller-Lissner S., Kamm M.A., Hinkel U., Helfrich I. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(7):917–930. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03806.x>.
47. Бондаренко В.М., Максимов В.И., Родоман В.Е. Лактулоза и микроэкология толстой кишки. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1998;(5):101–107. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=2521>.
48. Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(B Suppl.):11B–15B. <https://doi.org/10.1155/2011/974573>.
49. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(3):75–83. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/1168-h2-klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskoy-gastroenterologicheskoy-assotsiatsii-po-diagnostike-i/>
50. Rasquin-Weber A., Hyman P.E., Cucchiara S., Fleisher D.R., Hyam J.S., Millaf P.J., Staianog A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 1999;45(2 Suppl.):II60–II68. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii60>.
51. Cao Y., Liu S. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13794. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013794>.
52. Bradley C., Kennedy C., Turcea A., Rao S.S., Nygaard I.E. Constipation in Pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6):1351–1357. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000295723.94624.b1>.
53. Cullen G., O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):807–818. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.05.005>.
54. Thukral C., Wolf J.L. Therapy insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(5):256–266. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2006.0452>.
55. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Применение лактулозы при лечении запоров у беременных женщин и в послеродовом периоде. *Акушерство и гинекология.* 2013;(8):103–106. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Primenenie-laktulozy-pri-lechenii-zaporov-u-beremennyh-jenshin-i-v-poslerodovom-period.html>.
56. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer R.A., Reid G., Verbeke K. et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(11):687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>.
57. Petuely F. Der bifidusfaktor. *Dtsch Med Wochenschr.* 1957;82(46):1957–1960. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-0028-117025>.
58. Ruszkowski J., Witkowski J. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe.* 2019;59:100–106. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.06.002>.
59. Tayebi-Khosroshahi H., Habibzadeh A., Niknafs B., Ghotaslou R., Sefidan F.Y., Ghobazadeh M. et al. The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *J Renal Inj Prev.* 2016;5(3):162–167. <https://doi.org/10.1517/jrip.2016.34>.
60. Sakai Y., Seki N., Hamano K., Ochi H., Abe F., Masuda K., Iino H. Prebiotic effect of two grams of lactulose in healthy Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Benef Microbes.* 2019;10(6):629–639. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0174>.
61. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642–659. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
62. Elwir S., Rahimi R.S. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):142–151. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00069>.
63. Neff G.W., Kemmer N., Duncan C., Alsina A. Update on the management of cirrhosis – focus on cost-effective preventative strategies. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:143–152. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S30675>.
64. Gluud L., Vilstrup H., Morgan M. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;64(3):908–922. <https://doi.org/10.1002/hep.28598>.

References

- Pickard J, Zeng M, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*. 2017;279(1):70–89. <https://doi.org/10.1111/immr.12567>.
- Aagaard K, Ma J, Antony K, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Rodríguez J, Murphy K, Stanton C, Ross R.P., Kober O.I., Juge N. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
- Bäckhed F, Programming of Host Metabolism by the Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(2 Suppl):44–52. <https://doi.org/10.1159/000328042>.
- Palmer C, Bik E, DiGiulio D, Relman D.A., Brown P.O. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>.
- Koenig J, Spor A, Scalfone N, Fricker A, Stombaugh J, Knight R. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;108(1 Suppl):4578–4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>.
- Ley R, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh P.J., Ramey R.R., Bircher J.S. et al. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. 2008. *Science*;320(5883):1647–1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>.
- Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93(3):176–181. <https://doi.org/10.1159/000444066>.
- Forgie A.J., Fohse J.M., Willing B.P. Diet-Microbe-Host Interactions That Affect Gut Mucosal Integrity and Infection Resistance. *Front Immunol*. 2019;10:1802. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01802>.
- Sekirov I., Russell S., Antunes L., Finlay B.B. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- O'Hara A., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>.
- LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(2):160–168. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>.
- Pompei A., Cordisco L., Amaretti A., Zanoni S., Matteuzzi D., Rossi M. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(1):179–185. <https://doi.org/10.1128/AEM.01763-06>.
- Hill M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6(1 Suppl):S43–S45. <https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00009>.
- Palau-Rodríguez M., Tulipani S., Queipo-Ortuño M.I., Urpi-Sarda M., Tinahones F.J., Andres-Lacueva C. Metabolomic insights into the intricate gut microbial–host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front Microbiol*. 2015;6:1151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01151>.
- Marchesi J.R., Adams D.Y., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
- Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2017;52(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9>.
- Morrison D., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
- Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(4):e73. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>.
- Natividad J., Verdu E. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):42–51. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007>.
- Swanson P., Kumar A., Samarin S., Vijay-Kumar M., Kundu K., Murthy N. et al. Enteric commensal bacteria potentiate epithelial restitution via reactive oxygen species-mediated inactivation of focal adhesion kinase phosphatases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(21):8803–8808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010042108>.
- Reunanen J., Kainulainen V., Huuskonen L., Ottman H.N., Belzer C., Huhtinen H.L. et al. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(11):3655–3662. <https://doi.org/10.1128/AEM.04050-14>.
- Chen H., Yang J., Zhang M., Zhou Y.K., Shen T.Y., Chu Z.X. et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colonic epithelial barrier dysfunction by modulating the apical junctional complex and PepT1 in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(6):G1287–G1297. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00196.2010>.
- Falk P., Hooper L., Midtvedt T., Gordon J.I. Creating and Maintaining the Gastrointestinal Ecosystem: What We Know and Need To Know from Gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(4):1157–1170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98942/>
- Bouskra D., Brézillon C., Bérard M., Werts C., Varona R., Boneca I.G., Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*. 2008;456(7221):507–510. <https://doi.org/10.1038/nature07450>.
- Hapfelmeier S., Lawson M., Slack E., Kirundi J.K., Stoel M., Heikenwalder M. et al. Reversible Microbial Colonization of Germ-Free Mice Reveals the Dynamics of IgA Immune Responses. *Science*. 2010;328(5986):1705–1709. <https://doi.org/10.1126/science.1188454>.
- Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(6):915–931. <https://doi.org/10.1053/bega.2002.0342>.
- Littman D.R., Rudensky A.Y. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation. *Cell*. 2010;140(6):845–858. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.021>.
- Wu H., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012;3(1):4–14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>.
- Bäumler A., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016;535(7610):85–93. <https://doi.org/10.1038/nature18849>.
- Kamada N., Kim Y., Sham H., Vallance B.A., Puente J.L., Martens E.C., Núñez G. Regulated Virulence Controls the Ability of a Pathogen to Compete with the Gut Microbiota. *Science*. 2012;336(6086):1325–1329. <https://doi.org/10.1126/science.1222195>.
- Huang T., Zhang X., Pan J., Su X., Jin X., Guan X. Purification and Characterization of a Novel Cold Shock Protein-Like Bacteriocin Synthesized by Bacillus thuringiensis. *Sci Rep*. 2016;6:35560. <https://doi.org/10.1038/srep35560>.
- Ferreira J., Wu K., Hryckowian A., Bouley D.M., Weimer B.C., Sonnenburg J.L. Gut Microbiota-Produced Succinate Promotes C. difficile Infection after Antibiotic Treatment or Motility Disturbance. *Cell Host Microbe*. 2014;16(6):770–777. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.003>.
- Barbara G., Stanghellini V., Brandi G., Cremon C., Di Nardo G., De Giorgio R., Corinaldesi R. Interactions Between Commensal Bacteria and Gut Sensorimotor Function in Health and Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2560–2568. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x>.
- Wedlake L., Ahern R., Russell D., Thomas K., Walters J.R., Andreyev H.J. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(7):707–717. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x>.
- Pimentel M., Lin H., Enayati P., van den Burg B., Lee H.R., Chen J.H. et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(6):G1089–G1095. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00574.2004>.
- Lamine F., Fioramonti J., Bueno L., Nepveu F., Cauquil E., Lobysheva I. et al. Nitric oxide released by lactobacillus farciminis improves TNBS-induced colitis in rats. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):37–45. <https://doi.org/10.1080/00365520310007152>.
- Kuchumova S.Yu., Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological value of intestinal microflora. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(5):17–27. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/371-fiziologicheskoe-znachenie-kishechnoy-mikroflory/show/full/>
- Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55(2):205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
- 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. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L., Nalin R. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55(2):205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
- Elkington S.G. Lactulose. *Gut*. 1970;11(12):1043–1048. <https://doi.org/10.1136/gut.11.12.1043>.
- Montgomery E., Hudson C. Relations between rotatory power and structure in the sugar group. XXVII. Synthesis of a new disaccharide ketose (lactulose) from lactose. *J Am Chem Soc*. 1930;52(5):2101–2106. <https://doi.org/10.1021/ja01368a060>.
- Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur Regulation der Darmtagheit des Erwachsenen mit Hilfe der Lactulose (Bifidus-Faktor). *Wien Klin Wochenschr*. 1959;71:865–869.
- Andrews C., Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(B Suppl):16B–21B. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206564/>

46. Wald A., Scarpignato C., Müller-Lissner S., Kamm M.A., Hinkel U., Helfrich I. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(7):917–930. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03806.x>.
47. Bondarenko V.M., Maksimov V.I., Rodoman V.E. Lactulose and colon microecology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1998;(5):101–107. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=2521>.
48. Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(B Suppl.):11B–15B. <https://doi.org/10.1155/2011/974573>.
49. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Y.A., Baranskaya Y.K. et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(3):75–83. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/1168-h2-klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskoy-gastroenterologicheskoy-assotsiatsii-po-diagnostike-i/>.
50. Rasquin-Weber A., Hyman P.E., Cucchiara S., Fleisher D.R., Hyamse J.S., Millaf P.J., Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 1999;45(2 Suppl.):II60–II68. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii60>.
51. Cao Y., Liu S. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13794. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013794>.
52. Bradley C., Kennedy C., Turcea A., Rao S.S., Nygaard I.E. Constipation in Pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6):1351–1357. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000295723.94624.b1>.
53. Cullen G., O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):807–818. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.05.005>.
54. Thukral C., Wolf J.L. Therapy insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(5):256–266. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0452>.
55. Sokur T.N., Dubrovina N.N. Use of lactulose in the treatment of constipation during pregnancy and postpartum. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2013;(8):103–106. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Primenenie-laktulozy-pri-lechenii-zaporov-u-beremennyh-jenshin-i-v-poslerodovom-periode.html>.
56. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer R.A., Reid G., Verbeke K. et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(11):687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>.
57. Petuely F. Der bifidusfaktor. *Dtsch Med Wochensh.* 1957;82(46):1957–1960. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-0028-1117025>.
58. Ruszkowski J., Witkowski J. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe.* 2019;59:100–106. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.06.002>.
59. Tayebi-Khosroshahi H., Habibzadeh A., Niknafs B., Ghotaslou R., Sefidan F.Y., Ghojzadeh M. et al. The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease; a randomized clinical trial. *J Renal Inj Prev.* 2016;5(3):162–167. <https://doi.org/10.15171/jrip.2016.34>.
60. Sakai Y., Seki N., Hamano K., Ochi H., Abe F., Masuda K., Iino H. Prebiotic effect of two grams of lactulose in healthy Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Benef Microbes.* 2019;10(6):629–639. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0174>.
61. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642–659. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
62. Elwir S., Rahimi R.S. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):142–151. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00069>.
63. Neff G.W., Kemmer N., Duncan C., Alsina A. Update on the management of cirrhosis – focus on cost-effective preventative strategies. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:143–152. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S30675>.
64. Glud L., Vilstrup H., Morgan M. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;64(3):908–922. <https://doi.org/10.1002/hep.28598>.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченовского (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vndrozdzov@yandex.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой 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; chih@mail.ru

Астаповский Александр Алексеевич, аспирант 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; a.astapovskii@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svetaserebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; komisarenko@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the 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; vndrozdzov@yandex.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Chair of the 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; chih@mail.ru

Alexander A. Astapovskiy, Graduate student of the 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; a.astapovskii@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the 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; svetaserebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; komisarenko@mail.ru

Диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с запорами

А.Н. Казюлин¹, ORCID: 0000-0002-0327-4280, alexander.kazyulin@yandex.ru

А.А. Самсонов¹, ORCID: 0000-0001-5617-7110, aleksey.samsonov@gmail.com

Ю.А. Кучерявый^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru

С.В. Черемушкин¹, ORCID: 0000-0002-0982-2006, svch555362@yandex.ru

А.В. Гилюк^{1✉}, ORCID: 0000-0001-8136-222X, dr.gilyuk@mail.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20/1

² Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Резюме

В обзоре представлены диагностические методы и основы лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с запорами. Изучение данного вопроса позволит врачам общей практики, терапевтам, гастроэнтерологам получить представление о диагностике функциональной патологии, а также привлечь внимание к необходимости проведения дополнительных методов обследования для всесторонней оценки функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с запорами с акцентом на патогенез.

Функциональный запор является актуальной проблемой на сегодняшний день ввиду распространенности среди разных возрастных групп, негативным влиянием на качество жизни, а также вариативностью клинических форм заболеваний, связанных с данным симптомом. Современный диагностический алгоритм хронического запора складывается из нескольких этапов, среди которых идентификация признаков заболевания, согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), выявление симптомов «красных флагов» и лабораторно-инструментальное исследование. Следует учитывать, что в основе функциональных запоров нередко лежит патология аноректальной зоны, что является важным фактором при диагностике и разработке дальнейшей терапевтической стратегии. В статье приведен обзор современных и перспективных методик диагностики функциональных расстройств дефекации с учетом функциональных нарушений аноректальной зоны, ассоциированных с запорами. Такие функциональные методы, как аноректальная манометрия, ректальный сенсорный тест и тест на изгнание баллона, – наиболее изученные и обязательные исследования для объективной оценки сенсомоторной функции аноректальной зоны. В России указанные методы используются крайне мало, что требует широкого ознакомления практических врачей с преимуществами данных методик. Знание и применение представленных алгоритмов обследования поможет клиницисту повысить общую диагностическую эффективность и применить наиболее оправданную тактику ведения пациентов с функциональной патологией органов пищеварения, ассоциированной с запорами.

Ключевые слова: хронический запор, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, аноректальная дисфункция, аноректальная манометрия, функциональные методы диагностики

Для цитирования: Казюлин А.Н., Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Гилюк А.В. Диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с запорами. *Медицинский совет*. 2021;(12):210–219. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-210-219>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostics of functional disorders of the gastrointestinal tract in patients with constipation

Alexander N. Kazyulin¹, ORCID: 0000-0002-0327-4280, alexander.kazyulin@yandex.ru

Aleksey A. Samsonov¹, ORCID: 0000-0001-5617-7110, aleksey.samsonov@gmail.com

Yury A. Kucheryavyy^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru

Sergey V. Cheremushkin¹, ORCID: 0000-0002-0982-2006, svch555362@yandex.ru

Anastasia V. Gilyuk^{1✉}, ORCID: 0000-0001-8136-222X, dr.gilyuk@mail.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia

Abstract

The purpose of the review is to acquaint general practitioners, therapists, gastroenterologists with the possibilities of diagnosing functional disorders of the gastrointestinal tract associated with constipation, as well as to draw attention to the need for additional examination methods for a comprehensive assessment of functional disorders of the gastrointestinal tract in patients with constipation on pathogenesis.

Functional constipation is an urgent problem today due to its prevalence among different age groups, a negative impact on the quality of life, as well as the variability of the clinical forms of diseases associated with this symptom. The modern diagnostic algorithm for chronic constipation consists of several stages, including the identification of signs of the disease, according to the Rome criteria of the IV revision (2016), the identification of symptoms of "red flags" and laboratory and instrumental research. It should be borne in mind that functional constipation is often based on the pathology of the anorectal zone, which is an important factor in the diagnosis and development of further therapeutic strategies. The article provides an overview of modern and promising methods for diagnosing functional disorders of defecation, taking into account functional disorders of the anorectal zone associated with constipation.

Functional methods such as anorectal manometry, rectal sensory test and balloon expulsion test are the most studied and obligatory tests for an objective assessment of the sensorimotor function of the anorectal zone. In Russia, these methods are used very little, which requires extensive familiarization of practitioners with the advantages of these techniques. Knowledge and application of the presented examination algorithms will help the clinician to increase the overall diagnostic efficiency and apply the most justified tactics of managing patients with functional pathology of the digestive system associated with constipation.

Keywords: chronic constipation, functional disorders of the gastrointestinal tract, anorectal dysfunction, anorectal manometry, functional diagnostic methods

Для цитирования: Kazyulin A.N., Samsonov A.A., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S.V., Gilyuk A.V. Diagnostics of functional disorders of the gastrointestinal tract in patients with constipation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):210–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-210-219>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический запор является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных расстройств. По данным из систематического обзора N.C. Soares and A.C. Ford, распространенность проблемы составляет от 3 до 31% в зависимости от гендерных факторов и возрастной когорты, в среднем достигая 14% среди всех взрослых [1]. На сегодняшний день тенденция к росту распространенности хронического запора отмечается повсеместно. При этом в западных странах частота выявления запора выше, однако проблема хронического запора все чаще встречается и в азиатском регионе, где в силу культурных особенностей питания запор еще до недавних времен был относительно редким явлением [1].

По данным, представленным Ю.А. Кучерявым, Д.Н. Андреевым и С.В. Черемушкиным, в России официальных эпидемиологических данных федерального уровня по распространенности хронического запора нет [2]. Опираясь на некоторые региональные данные, можно сделать вывод, что эта цифра находится примерно на уровне, характерном для стран Западной Европы и Северной Америки. Так, распространенность хронического запора у взрослого населения г. Москвы составляет в среднем 16,5% [2]. Что касается гендерных особенностей, распространенность запора у женщин в среднем в 2 раза выше, чем у мужчин, что было продемонстрировано в крупнейшем метаанализе [1]. Кроме того, частота хронического запора выше у пожилых людей и лиц с более низким социально-экономическим статусом [1]. Следует отметить, что у лиц старше 60 лет частота возникновения запора выше на 36% и достигает 50% [3]. Это обусловлено малоподвижным образом жизни, анатомическими особенностями, изменением характера питания, коморбидностью, приемом различных лекарственных

средств, оказывающих влияние на моторику кишечника. Кроме того, стоит отметить, что в настоящее время количество молодых пациентов с хроническим запором, в т. ч. детей, значительно возросло и имеет дальнейшую тенденцию к росту. В частности, функциональный запор – нередкое явление в детском возрасте; по оценкам, его распространенность во всем мире составляет 3% [1, 4].

Запор представляет собой уменьшение частоты актов дефекации (менее трех раз в неделю), изменение консистенции каловых масс (твердый, комкообразный кал), наличие чувства неполного опорожнения прямой кишки, необходимость избыточного натуживания или мануальной помощи при дефекации [5].

В настоящее время в современной отечественной и зарубежной литературе принято подразделять хронический запор на первичный и вторичный [6]. Первичный хронический запор включает запор в виде алиментарных (низкое потребление воды и клетчатки) и поведенческих факторов (низкая физическая активность), а также первичные нарушения моторики толстой кишки и координации мышечного аппарата, обеспечивающие дефекацию. Вторичный хронический запор обусловлен наличием других заболеваний, включая опухолевую природу или прием медикаментозных препаратов, обладающих потенциалом к индукции запора [7, 8].

Функциональные расстройства дефекации в структуре данной нозологии – это синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров и функциональный запор. Кроме того, выделяют нарушения аноректальной зоны, которые сопровождаются запорами, такие как функциональные расстройства дефекации и диссинергическая дефекация [5].

Данные нозологические единицы относятся к функциональным расстройствам и, согласно Римским критериям IV пересмотра, связаны с нарушениями моторики, висцеральной гиперчувствительностью, измененной

функцией слизистой оболочки и иммунитета, микробиоты кишечника и/или работы центральной/энтеральной нервной системы [9].

В структуре первичного запора наибольшую частоту имеет функциональный запор и синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров [10, 11]. Синдром раздраженного кишечника является функциональным кишечным расстройством, при котором наблюдается рецидивирующая боль, связанная с аномальной перистальтикой кишечника [9, 12].

Функциональный запор является распространенной клинической проблемой, представляющей приблизительно 8% случаев в структуре обращаемости пациентов за первичной медицинской помощью [13]. Патофизиология функциональных запоров считается многофакторной (рис. 1), с нарушением взаимодействия ЦНС (головной мозг) и периферического звена нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг – ЖКТ»), новой дефиницией функциональных заболеваний ЖКТ, предложенной экспертным советом обновленного Римского консенсуса [9].

В контексте функциональных нарушений, сопровождающихся запорами, рассматриваются нарушения функции аноректальной зоны, что приводит к затруднению эвакуации стула из прямой кишки. Данные дефекационные расстройства вызваны снижением ректальных движущих сил и/или повышенным сопротивлением эва-

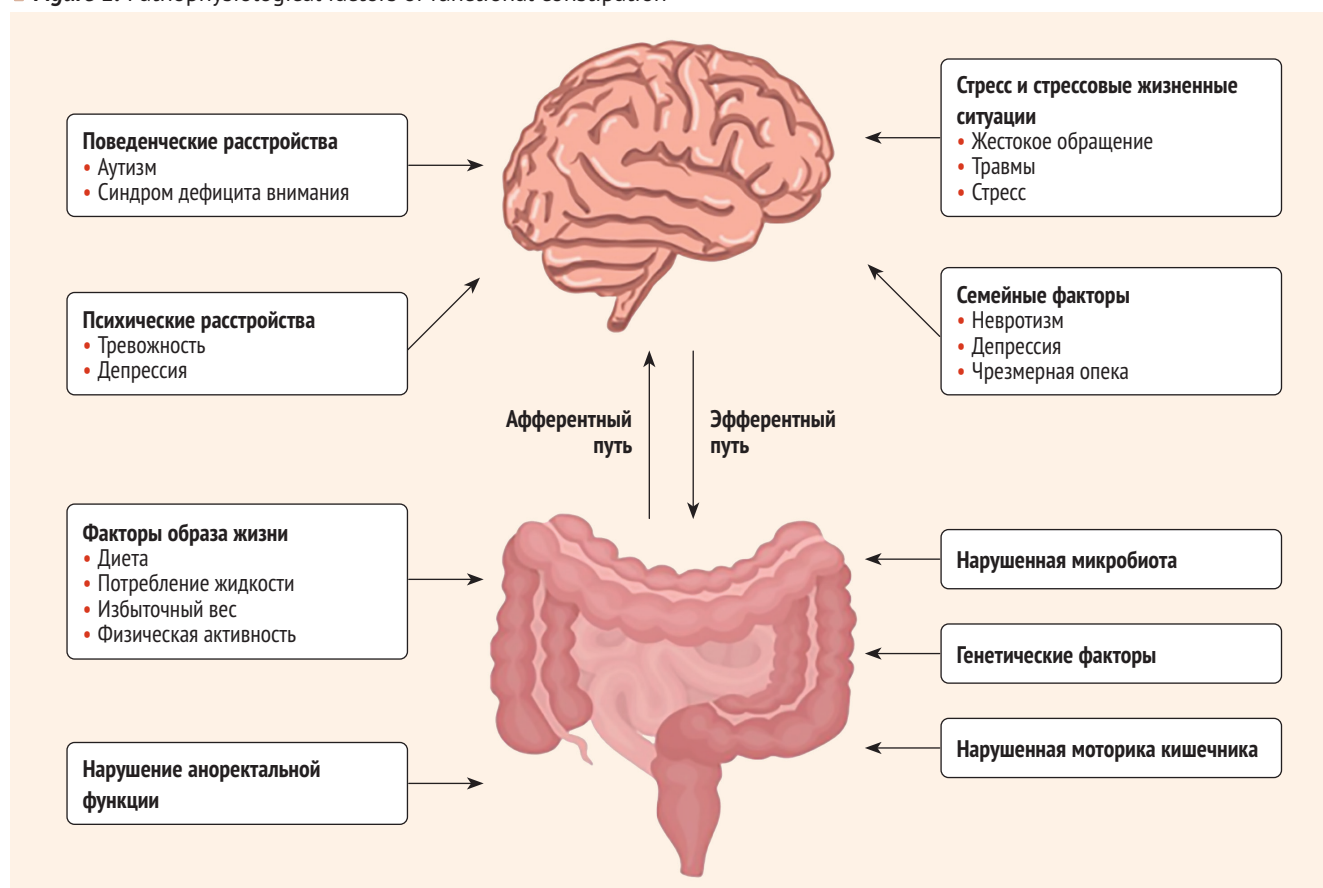
куации, а также аномалиями ректальной чувствительности [14]. К функциональным нарушениям дефекации относится и диссинергическая дефекация, которая является результатом парадоксального сокращения или неполного расслабления тазового дна и наружных анальных сфинктеров [15, 16].

На сегодняшний день начальным подходом в идентификации функциональных заболеваний является сбор анамнеза и физикальный осмотр. Диагностические методы направлены на поиск и возможность исключения заболеваний органической природы, в частности выявление наличия специфических тревожных симптомов – «красных флагов» [1, 17]. Для этого целесообразно проведение тщательного лабораторно-инструментального исследования: клинического и биохимического анализов крови, мочи, анализа кала на скрытую кровь, пальцевого исследования прямой кишки, ректороманоскопии, колоноскопии [11, 18].

При отсутствии лабораторно-инструментальных данных, свидетельствующих о наличии органической патологии, заключение о функциональном расстройстве, как правило, основано на оценке симптомов и анамнестических данных. Данная концепция может иметь некоторые погрешности, что обусловлено возможным снижением объективизации симптомов пациентом, а также отсутствием детализации процессов, которые лежат в основе возникновения функциональных нарушений.

● **Рисунок 1.** Патофизиологические факторы функционального запора

● **Figure 1.** Pathophysiological factors of functional constipation



Известно, что наиболее важным результатом применения диагностических мер является прогнозирование ответа на лечение и помощь в стратификации пациентов для конкретной терапии. Кроме того, актуальность своевременной диагностики и последующего выбора тактики лечения, прежде всего, обусловлена снижением качества жизни пациентов, коррелирующим с клинической симптоматикой. Помимо этого, большую роль играет экономическая составляющая, которая включает широкий спектр диагностических и лечебных мероприятий, а также самостоятельное применение фармацевтических препаратов, не всегда оказывающих должный эффект. Как правило, в реальной клинической практике план ведения пациентов с запором построен на исключении органической патологии, а далее подбор лечебной тактики строится на умозрительных представлениях без оценки функции аноректальной зоны и учета вероятности наличия диссинергии мышц тазового дна.

Однако, поскольку этиология и патофизиология нарушений эвакуации, как правило, являются многофакторными, полагаться только на симптомы при выборе терапии недостаточно. На текущий момент существуют методы диагностики, позволяющие детализировать типы нарушений, которые могут лежать в основе патогенеза функциональных запоров. Это аноректальная манометрия, ректальный сенсорный тест, тест на изгнание баллона, а также дефекография. Таким образом, цель данного обзора – познакомить врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов с методами диагностики функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с запорами и привлечь внимание к важности проведения данного обследования, а также осветить те возможности для выбора тактики лечения, которые эти методы предоставляют.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

После исключения органической этиологии заболевания целесообразно перейти к детализации симптомов функциональных нарушений. Для этого, согласно национальным и европейским рекомендациям, необходимо идентифицировать признаки заболевания, согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) (рис. 2) [5, 9].

При клинической оценке необходимо изучить ряд критериев, в т. ч. частоту и консистенцию стула, размер стула. В этом случае необходимо полагаться на графические представления формы стула, основанные на Бристольской шкале формы кала [19]. Кроме того, дополнительными методами для оценки работы кишечника могут служить анкеты и дневники, составленные пациентом о работе кишечника. Анкеты отражают симптомы, а двухнедельный дневник о работе кишечника обеспечивает более точную оценку ежедневных изменений и взаимосвязи между формой стула и другими симптомами [20]. Это имеет значение для объективизации симптомов, потому как у пациента может быть отличное от установленных критериев представление о запоре.

● **Рисунок 2.** Диагностические критерии запора (Римские критерии IV, 2016 г.)

● **Figure 2.** Rome IV diagnostic criteria for constipation (2016)

Синдром раздраженного кишечника с запором

Наличие у пациента рецидивирующих болей в животе, по крайней мере, 1 день в неделю в течение последних 3 мес., с появлением симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза, ассоциированных с двумя и более следующими критериями:

- с дефекацией
- с изменением частоты стула
- с изменением формы стула
- более четверти (25%) испражнений 1-го или 2-го типов (твердый или фрагментированный стул) по Бристольской шкале формы стула

Функциональный запор

Пациенты с функциональным запором не должны соответствовать критериям синдрома раздраженного кишечника. Соответствие критериям в течение последних 3 мес., с появлением симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза

Должен включать 2 или более из следующих критериев:

- Необходимость в сильных потугах при более чем 25% дефекаций;
- Отделение кала большой плотности при более чем 25% дефекаций (1-й и 2-й тип по Бристольской школе стула);
- Ощущение неполной эвакуации более четверти (25%) дефекаций
- Ощущение аноректальной обструкции/препятствия более четверти (25%) дефекаций
- Физические усилия для облегчения дефекации (необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, мануальной поддержки тазового дна и др., при более чем 25% дефекаций)
- Редкость эвакуации содержимого из кишечника (менее 3 дефекаций в неделю)

В клинической практике некоторые пациенты сообщают о запоре, потому что они, возможно, в отличие от супруга, не испражняются ежедневно. У других пациентов симптомы наблюдаются дольше, чем предполагалось изначально (например, с детства) [20].

Важно расспросить пациентов о диете (достаточное ли потребление клетчатки, калорий и короткоцепочечных углеводов, образе жизни (например, уровне активности), привычке пользоваться туалетом, акушерском анамнезе и наличии операций. Следует помнить, что нередкими являются случаи непреднамеренного отказа от приема пищи [6]. Кроме того, сочетание с другой функциональной патологией желудочно-кишечного тракта, особенно у молодых пациентов без симптомов тревоги, подтверждает функциональную причину симптомов [21].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Для понимания механизма запора, особенно у пациентов, резистентных к терапии первой линии, такой как изменение образа жизни и оптимизация консистенции

стула, целесообразно оценить моторную и сенситивную функцию аноректальной зоны [22]. Определение нарушения функции может непосредственно влиять на клиническую картину заболевания и выбор дальнейшей тактики лечения. Согласно рекомендациям Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (2019 г.), для этой цели, по показаниям, применяют тест изгнания баллона, ректальный сенсорный тест, аноректальную манометрию и дефекографию как наиболее объективные исследования оценки аноректальной сенсомоторной функции [23, 24]. По данным ряда исследований, около 25% пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запорами отмечали неэффективность терапии слабительными препаратами, возможно, ввиду наличия диссинергической дефекации [14]. Это определяет необходимость дополнительных исследований при наличии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с запорами.

Аноректальная манометрия – это диагностический метод для оценки аноректальной функции. Проводится для измерения аноректального давления, оценки функции анального сфинктера, ректальной чувствительности, определения ректальных и ректосфинктерных рефлексов как в покое, так и во время моделируемой дефекации [25]. Манометрия может выявить двигательные расстройства толстой кишки, такие как снижение двигательной активности и снижение фазовых сократительных реакций на прием пищи и/или на прием некоторых слабительных препаратов [26]. При этой процедуре используется чувствительный к давлению катетер и баллон на кончике трубки для оценки нервно-мышечного и сенсорного состояния ануса и прямой кишки. Во время выполнения методики в норме наблюдается повышение ректального давления, наряду с расслаблением внутреннего и наружного анальных сфинктеров [27].

Манометрическое оборудование регистрирует данные о давлении из отдельных точек анального канала («обычная анальная манометрия») или одновременно записывает и отображает подробную информацию из всего анального канала и дистальной прямой кишки (манометрия высокого разрешения) [27]. Манометрия с высоким разрешением имеет более высокую чувствительность и специфичность в оценке двигательной дисфункции прямой кишки при хроническом запоре в сравнении с обычной аноректальной манометрией. Это достигается благодаря имеющимся близко расположенным датчикам давления, которые обеспечивают лучшее пространственное разрешение и позволяют лучше оценивать давление, а также регистрировать тонус толстой кишки [28, 29].

Методика на основе аноректальной манометрии высокого разрешения внедрена и активно применяется кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ИГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина».

Не менее актуальным представляется использование более простых и менее дорогостоящих методик, таких как аноректальная сфинктерометрия и профиломе-

трия [30]. Аноректальная сфинктерометрия является разновидностью аноректальной манометрии, которая позволяет провести скрининговую оценку функционального состояния мышц тазового дна, включая анализ показателей, отвечающих за состояние как держания, так и (косвенно, без определения типов функциональных расстройств дефекации) эвакуации кишечного содержимого. Методика аноректальной манометрии с пуллерной протяжкой тонкого водно-перфузионного катетера с радиальным расположением каналов (аноректальная профилометрия) позволяет оценивать показатели и распределение давления по каждому из каналов на всем протяжении его перемещения. Так, аноректальная профилометрия может применяться для быстрой и объективной диагностики спазма гладкомышечных структур внутреннего сфинктера, на 80% определяющего состояние тонуса анальных сфинктеров [30]. Более того, по некоторым данным, аноректальная сфинктерометрия является стандартом оснащения кабинета врача-колопроктолога¹ и распространена более широко, как и профилометрия, которая является информативной и позволяет выбрать патогенетически обоснованный подход к лечению [30].

Осознание ректального наполнения имеет решающее значение для нормальной функции кишечника. Для нарушения диагностики моторной, а также сенсорной аноректальной функции применяется тест на выдавливание баллона. В частности, данная методика представляет диагностическую ценность при первоначальном подходе к пациентам с подозрением на диссинергическую дефекацию [30].

Тест на выдавливание баллона считается быстрым, воспроизводимым и недорогим для диагностики функциональных нарушений, сопровождающихся запорами. Техника включает измерение количества времени, необходимого для выдавливания из прямой кишки пациентом ректального баллона, заполненного 25 мл или 50 мл водой или воздухом. В зависимости от используемой техники, нарушение определяется, если баллон не выбрасывается между 1–5 мин [31]. В крупном исследовании с участием 286 пациентов было показано, что этот тест имеет высокую корреляцию с аноректальной манометрией и электромиографией, а также то, что нормальный верхний предел должен составлять 2 мин [32]. Поскольку тест на выдавливание баллона широко доступен, его стоимость очень низкая и его легко выполнить, этот тест может применяться в клинической практике для оценки аноректальной функции в сочетании с другими исследованиями [31].

Для определения пороговых значений чувствительности применяется ректальный сенсорный тест. Это метод, при котором оценивается ректальная чувствительность к растяжению с использованием ректального баллона, размещенного не менее чем на 3–5 см выше верхней границы анального канала. Объем баллона регистрируется во время каждого из трех порогов чувствительности, о которых сообщает пациент: непрерывно ощутимый

¹ NICE guideline COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

объем, объем, при котором происходит желание испражняться, и максимально переносимый объем растяжения. Исходя из полученных данных, определяется ректальная чувствительность [24]. Многочисленные исследования показали, что у части пациентов с запорами наблюдается снижение чувствительности (ректальная гипосенсия), что можно выявить главным образом благодаря данному методу диагностики [33].

Дефекография с барием и магнитно-резонансная дефекография – неинвазивные методы диагностики для иллюстрации динамики физиологических процессов при аноректальных расстройствах. Это представляет дополнительную ценность для оценки функциональных нарушений, сопровождающихся запорами [25]. Это рентгенологические исследования прямой кишки, которые помогают получить изображения и оценить функцию прямой кишки и мышц области таза во время попытки дефекации [27]. Следует отметить, что методики имеют очень ограниченное применение, ввиду отсутствия стандартизации, особенно для магнитно-резонансной дефекографии. Кроме того, вероятность психологического дискомфорта пациента может препятствовать нормальному проведению процедуры, что приводит к гипердиагностике нарушенной эвакуации [25]. Однако, по некоторым данным, результаты аноректальной манометрии высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии значительно коррелируют друг с другом, что подтверждает критерий достоверности этих тестов [34]. Кроме того, в некоторых случаях дефекография с барием или магнитно-резонансная дефекография могут быть использованы для оценки параметров эвакуации вместо теста на выдавливание баллона [35].

Метод анальной электромиографии основан на выявлении электромиографической активности, которая регистрируется электродами, установленными на анальном сфинктере или прикрепленными к коже перианальной области [32]. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association, AGA), методы внутрианальной регистрации электромиографической активности имеют основное значение для оценки суммарной сократительной способности наружного сфинктера и тазового дна. Метод анальной электромиографии в основном используется для выявления диссинергии мышц тазового дна [32].

В диагностике функционального запора важным шагом является определение аномальной скорости транзита по толстой кишке [36, 37]. Перед исследованием проводится ирригоскопия, т. к. при недиагностированном удлинении и/или расширении, нарушении положения и фиксации толстой кишки возможна неправильная интерпретация полученных данных [37]. Кроме того, Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует первоначальную оценку аноректальной функции перед проведением исследования транзита по толстой кишке [6].

Исследование заключается в проглатывании капсулы, содержащей либо рентгеноконтрастный маркер, либо

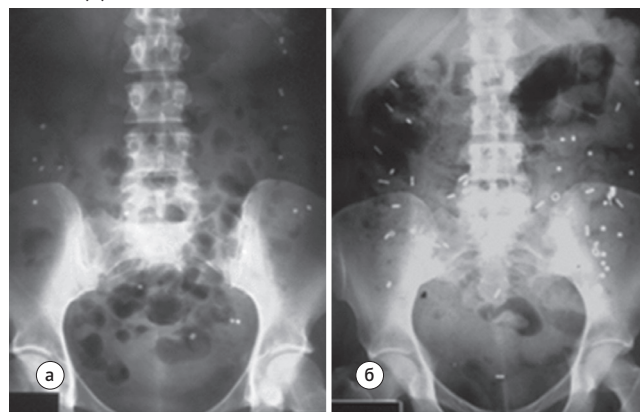
беспроводное записывающее устройство. Процесс передвижения капсулы по толстой кишке записывается в течение нескольких дней и далее фиксируется рентгенологически [38]. Существуют другие методы оценки транзита толстой кишки у пациентов с функциональными запорами. Наиболее доступным и экономичным методом является использование радиопакетных маркеров. Это достаточно информативный метод для изучения времени толстокишечного транзита, позволяющий оценить нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника, документировать степень и локализацию замедления транзита [38]. Кроме того, есть вариации с методологией транзита с маркерами. В методике Hinton вводится капсула с 24 маркерами, а через 120 ч выполняется обзорная рентгенография брюшной полости. При визуализации более 5 маркеров констатируется медленный транзит толстой кишки. Другая методика – Metcalf включает введение капсулы с 24 маркерами каждые 24 ч в течение 3 дней, и рентгенологическое исследование осуществляется через 4 и 7 дней; если суммирование маркеров, наблюдаемых на обоих рентгеновских снимках, составляет ≥ 68 , то устанавливается диагноз медленного транзита толстой кишки [39]. Менее широко используемые технологии включают радионуклидную гаммасцинтиграфию и беспроводную капсулу с датчиком pH, температуры и давления, которая позволяет оценить опорожнение желудка и транзит тонкой кишки, однако метод ограничен стоимостью и доступностью [39, 40]. Необходимо отметить, что Американская гастроэнтерологическая ассоциация классифицирует пациентов с запорами, в т. ч. на основе оценки транзита по толстой кишке, как нормальный транзитный запор и медленный транзитный запор [6], что позволяет доказать функциональный генез запора.

Примеры нормального и продленного времени колоноректального транзита представлены на *рис. 3*.

Оценка кишечного транзита воспроизводима у пациентов с идиопатическим запором и в меньшей степени у пациентов с диссинергической дефекацией [41]. Это

● **Рисунок 3.** Примеры нормального (а) и пролонгированного колоноректального транзита у пациента с запором с замедленным кишечным транзитом (б)

● **Figure 3.** Examples of normal (a) and prolonged colorectal transit in a constipated patient with delayed intestinal transit (b)



● **Рисунок 4.** Функциональные расстройства дефекации, включая диссинергическую дефекацию (Римские критерии IV, 2016 г.)

● **Figure 4.** Functional defecation disorders, including dyssynergic defecation (Rome IV criteria, 2016)

Функциональное расстройство дефекации

Соответствие критериям в течение последних 3 мес., с появлением симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза

1. Пациент должен соответствовать диагностическим критериям функционального запора и/или синдрома раздраженного кишечника с запором
2. Во время повторных попыток дефекации должны быть признаки нарушения опорожнения, что подтверждается двумя из следующих трех тестов:
 - аномальный тест изгнания баллона
 - патология аноректальной эвакуации при манометрии или ЭМГ анальной поверхности
 - нарушение ректальной эвакуации при визуализации

Диссинергическая дефекация

Несоответствующее сокращение тазового дна, измеренное с помощью ЭМГ анальной поверхности или манометрии с адекватными движущими силами во время попытки дефекации

Неадекватная дефекационная пропульсация

Неадекватные движущие силы, измеренные с помощью манометрии, с несоответствующим сокращением анального сфинктера и/или мышц тазового дна или без него

подтверждается результатами многоцентрового исследования, в котором показано, что распределение маркеров в прямой и сигмовидной кишке не коррелирует с диссинергической дефекацией [42].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА НАРУШЕНИЙ МЕТОДАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

По завершении первоначальной клинической оценки можно условно классифицировать пациентов с медленным и нормальным транзитом по толстой кишке, наличием или отсутствием аноректальной дисфункции, а также их комбинации [6].

Комбинированные результаты аноректальной манометрии, теста на выдавливание баллона и ректального сенсорного теста позволяют классифицировать нарушения аноректальной зоны на несколько типов согласно Лондонской классификации [14]. Данные типы расстройств включают нарушения ректоанального тормозного рефлекса, анального тонуса, сократительной способности, аноректальной координации и чувствительности [14]. Классификация аноректальных нарушений была

принята Международной рабочей группой по аноректальной физиологии в отношении характеристик, используемой терминологии и интерпретации тестирования аноректальной функции на основе объективных физиологических измерений. Необходимо отметить, что в результате тестирования может быть выявлено как одно, так и комбинация аноректальных нарушений, что необходимо принять во внимание при выборе дальнейшей лечебной тактики [14]. Кроме того, классификация обеспечивает общий подход для описания результатов тестирования аноректальной функции и может быть рассмотрена как дополнение к Римским критериям IV пересмотра (рис. 4) [14, 43, 44].

В Римских критериях, помимо диагностических результатов, учитываются еще и комбинации симптомов и физиологических данных, что помогает сделать более детальное заключение о типе функционального расстройства дефекации [44]. Тем не менее, как видно из рис. 4, на основании Римских критериев диагноз «диссинергической дефекации» должен подтверждаться отклонениями от нормы по результатам двух из четырех тестов (таких как манометрия, теста на выдавливание баллона, поверхностная электромиография или дефекография с барием или МРТ) [33, 44]. Необходимо отметить, что пациенты с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора не соответствуют критериям диагностики дефекационных расстройств в соответствии с диагностическими Римскими критериями IV. Тем не менее связь между синдромом раздраженного кишечника и нарушениями дефекации была продемонстрирована в нескольких исследованиях [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, функциональные методы оценки моторики толстого кишечника важны для детального понимания патогенеза запоров, что имеет большое значение в определении тактики дальнейшего лечения пациентов. Такие функциональные методы, как аноректальная манометрия, ректальный сенсорный тест и тест на изгнание баллона, – наиболее изученные и обязательные исследования для объективной оценки сенсомоторной функции аноректальной зоны. В России указанные методы используются крайне мало, что требует широкого ознакомления практических врачей с преимуществами данных методик. Применение представленных методик позволит значительно повысить качество диагностики и выбрать эффективную тактику лечения с учетом воздействия на все патогенетические звенья заболевания.



Поступила / Received 18.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2021
Принята в печать / Accepted 12.07.2021

1. Soares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1582–1591. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.164>.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Андреев Д.Н. *Хронический запор с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020. 40 с. Режим доступа: <https://www.mucofalk.ru/files/ebf2e91ed371c9076f8c-954c8e4d15491601043633.pdf>.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83>.
4. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности лечения. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):116–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-zapor-aktualnost-problemy-i-sovremennye-vozmozhnosti-lecheniya>.
5. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11>.
6. Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232–1249. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.034>.
7. Remes Troche J.M., Remes Troche J.M., Tamayo de la Cuesta J.L., Raña Garibay R., Huerta Iga F., Suarez Morán E., Schmulson M. Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in México, A) Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76(2):126–132. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21724488/>.
8. Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):76–80. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/OptiFibre.pdf>.
9. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
10. Camilleri M., Ford A.C., Mawe G.M., Dinning P.G., Rao S.S., Chey W.D. et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.95>.
11. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: a review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010631>.
12. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
13. Ng K.S., Nassar N., Hamd K., Nagarajah A., Gladman M.A. Prevalence of functional bowel disorders and faecal incontinence: an Australian primary care survey. *Colorectal Dis.* 2015;17(2):150–159. <https://doi.org/10.1111/codi.12808>.
14. Carrington E.V., Heinrich H., Knowles C.H., Fox M., Rao S., Altomare D.F. et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(1):e13679. <https://doi.org/10.1111/nmo.13679>.
15. Rao S.S., Welcher K.D., Leistikow J.S. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1042–1050. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00326.x>.
16. Rao S.S., Patcharatkul T. Diagnosis and treatment of dyssynergic defecation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(3):423–435. <https://doi.org/10.5056/jnm16060>.
17. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C., Koch K.L., Malagelada J.R., Tytgat G.N. Functional gastroduodenal disorders. *Gut.* 1999;45 (Suppl 2):i137–42. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii37>.
18. Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2016;315(2):185–191. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16994>.
19. Riegler G., Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol.* 2001;5(3): 163–164. <https://doi.org/10.1007/s101510100019>.
20. Bharucha A.E., Seide B.M., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd. Insights into normal and disordered bowel habits from bowel diaries. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(3):692–698. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021288/>.
21. Locke G.R. 3rd, Zinsmeister A.R., Fett S.L., Melton L.J. 3rd, Talley N.J. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(1):29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00581.x>.
22. Bharucha A.E., Dorn S.D., Lembo A., Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):211–217. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.029>.
23. Serra J., Pohl D., Azpiroz F., Chiarioni G., Ducrotte P., Gourcerol G. et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13762. <https://doi.org/10.1111/nmo.13762>.
24. Rangan V., Patel R., Nee J., Iturrino-Moreda J., McMahon C., Ballou S. et al. Medication utilization and satisfaction in irritable bowel syndrome: insight from the IBS in America Survey. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S189–S190. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37266-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37266-X).
25. Rao S.S., Meduri K. What is necessary to Diagnose Constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):127–140. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.11.001>.
26. Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(2 Suppl.):20–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01401.x>.
27. Carrington E.V., Heinrich H., Knowles C.H., Rao S.S., Fox M., Scott S.M. Methods of anorectal manometry vary widely in clinical practice: results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(8):e13016. <https://doi.org/10.1111/nmo.13016>.
28. Bharucha A.E. Editorial: identifying colonic motor dysfunction in chronic constipation with high-resolution manometry: pan-colonic pressurizations. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(3):490–492. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.601>.
29. Noetting J., Ratnapli S.K., Bharucha A.E., Harvey D.M., Ravi K., Zinsmeister A.R. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1530–1536. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.221>.
30. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Морозов С.В., Маев И.В., Никитюк Д.Б., Алешин Д.Б. и др. Междисциплинарный консенсус по использованию русскоязычной терминологии методов аноректальной сфинктерометрии и профилометрии. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):49–56. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000766>.
31. Amieva-Balmori M., Remes Troche J.M. Pruebas neurofisiológicas en trastornos anorrectales. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2015;45(3):252–262. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590710/>.
32. Chiarioni G., Kim S.M., Vantini I., Whitehead W.E. Validation of the balloon evacuation test: Reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2049–2054. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.013>.
33. Knowles C.H. Human studies of anorectal sensory function. *Irish Journal of Medical Science.* 2018;187(4):1143–1147. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1847-5>.
34. Prichard D.O., Lee T., Parthasarathy G., Fletcher J.G., Zinsmeister A.R., Bharucha A.E. High-resolution anorectal manometry for identifying defecatory disorders and rectal structural abnormalities in women. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):412–420. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.154>.
35. Carrington E.V., Scott S.M., Bharucha A., Mion F., Remes-Troche J.M., Malcolm A. et al. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(5):309–323. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.27>.
36. Hinton J.M., Lennard-Jones J.E., Young A.C. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut.* 1969;10(10):842–847. <https://doi.org/10.1136/gut.10.10.842>.
37. Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Беляева А.А., Павлов М.В., Орлова Н.В., Атрошенко А.О. и др. *Хронический запор*. М.: Прима Принт; 2016. 52 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/parfenov-ai-gr-zap.pdf>.
38. Metcalf A.M., Phillips S.F., Zinsmeister A.R., MacCarty R.L., Beart R.W., Wolff B.G. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology*. 1987;92(1):40–47. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(87\)90837-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(87)90837-7).
39. Burton D.D., Camilleri M., Mullan B.P., Forstrom L.A., Hung J.C. Colonic transit scintigraphy labeled activated charcoal compared with ion exchange pellets. *J Nucl Med.* 1997;38(11):1807–1810. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9374360/>.
40. Rao S.S., Kuo B., McCallum R.W., Chey W.D., DiBaise J.K., Hasler W.L. et al. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(5):537–544. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.01.017>.
41. Nam Y.S., Pikarsky A.J., Wexner S.D., Singh J.J., Weiss E.G., Nogueiras J.J. et al. Reproducibility of colonic transit study in patients with chronic constipation. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(1):86–92. <https://doi.org/10.1007/BF02234827>.

42. Staller K., Barshop K., Ananthakrishnan A.N., Kuo B. Rectosigmoid localization of radiopaque markers does not correlate with prolonged balloon expulsion in chronic constipation: results from a multicenter cohort. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):1049–1055. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.140>.
43. Scott S.M., van den Berg M.M., Benninga M.A. Rectal sensorimotor dysfunction in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1): 103–118. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.01.001>.

44. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
45. Suttor V.P., Prott G.M., Hansen R.D., Kellow J.E., Malcolm A. Evidence for pelvic floor dyssynergia in patients with irritable bowel syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(2):156–160. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c188e8>.

References

1. Soares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1582–1591. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.164>.
2. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S.V., Andreev D.N. *Chronic constipation from the standpoint of modern medicine.* Moscow: Prima Print; 2020. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mucofalk.ru/files/ebf2e91ed371c9076f8c954c8e4d15491601043633.pdf>.
3. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova E.A., Baranskaya E.K. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of adult patients with chronic constipation. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(3):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83>.
4. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Cheryomushkin S.V. Chronic constipation: urgency of the problem and current treatment options. *Consilium Medicum.* 2017;19(8):116–120. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-zapor-aktualnost-problemy-i-sovremennye-vozmozhnosti-lecheniya>.
5. Andreev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Ivashkin V.T. Evolution of the concept of functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome IV revision criteria (2016). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11>.
6. Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1232–1249. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.034>.
7. Remes Troche J.M., Remes Troche J.M., Tamayo de la Cuesta J.L., Raña Garibay R., Huerta Iga F., Suarez Morán E., Schmulson M. Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in México, A) Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76(2):126–132. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21724488/>.
8. Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Chronic constipation: relevance of the problem and modern possibilities of therapy. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(36):76–80. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/OptiFibre.pdf>.
9. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
10. Camilleri M., Ford A.C., Mawe G.M., Dinning P.G., Rao S.S., Chey W.D. et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17095. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.95>.
11. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: a review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10631. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010631>.
12. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00222-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
13. Ng K.S., Nassar N., Hamd K., Nagarajah A., Gladman M.A. Prevalence of functional bowel disorders and faecal incontinence: an Australian primary care survey. *Colorectal Dis.* 2015;17(2):150–159. <https://doi.org/10.1111/codi.12808>.
14. Carrington E.V., Heinrich H., Knowles C.H., Fox M., Rao S., Altomare D.F. et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(1):e13679. <https://doi.org/10.1111/nmo.13679>.
15. Rao S.S., Welcher K.D., Leistikow J.S. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1042–1050. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00326.x>.
16. Rao S.S., Patcharatkul T. Diagnosis and treatment of dyssynergic defecation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(3):423–435. <https://doi.org/10.5056/jnm16060>.
17. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C., Koch K.L., Malagelada J.R., Tytgat G.N. Functional gastroduodenal disorders. *Gut.* 1999;45(Suppl 2): II37–42. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii37>.
18. Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2016;315(2):185–191. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16994>.
19. Riegler G., Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol.* 2001;5(3): 163–164. <https://doi.org/10.1007/s101510100019>.
20. Bharucha A.E., Seide B.M., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd. Insights into normal and disordered bowel habits from bowel diaries. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(3):692–698. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021288/>.
21. Locke G.R. 3rd, Zinsmeister A.R., Fett S.L., Melton L.J. 3rd, Talley N.J. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(1):29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00581.x>.
22. Bharucha A.E., Dorn S.D., Lembo A., Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1):211–217. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.029>.
23. Serra J., Pohl D., Azpiroz F., Chiarioni G., Ducrotte P., Gourcerol G. et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterology Motility.* 2020;32(2):e13762. <https://doi.org/10.1111/nmo.13762>.
24. Rangan V., Patel R., Nee J., Iturrino-Moreda J., McMahon C., Ballou S. et al. Medication utilization and satisfaction in irritable bowel syndrome: insight from the IBS in America Survey. *Gastroenterology.* 2019;156(6):S189–S190. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37266-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37266-X).
25. Rao S.S., Meduri K. What is necessary to Diagnose Constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):127–140. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.11.001>.
26. Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(2 Suppl.):20–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01401.x>.
27. Carrington E.V., Heinrich H., Knowles C.H., Rao S.S., Fox M., Scott S.M. Methods of anorectal manometry vary widely in clinical practice: results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(8):e13016. <https://doi.org/10.1111/nmo.13016>.
28. Bharucha A.E. Editorial: identifying colonic motor dysfunction in chronic constipation with high-resolution manometry: pan-colonic pressurizations. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(3):490–492. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.601>.
29. Noetting J., Ratnapli S.K., Bharucha A.E., Harvey D.M., Ravi K., Zinsmeister A.R. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1530–1536. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.221>.
30. Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Morozov S.V., Maev I.V., Nikityuk D.B., Aleshin D.B. et al. Interdisciplinary consensus on the use of Russian-language terminology for anorectal sphincterometry and profilometry. *Terapevticheskie Arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(8):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000766>.
31. Amieva-Balmori M., Remes Troche J.M. Pruebas neurofisiológicas en trastornos anorrectales. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2015;45(3):252–262. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590710/>.
32. Chiarioni G., Kim S.M., Vantini I., Whitehead W.E. Validation of the balloon evacuation test: Reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2049–2054. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.013>.
33. Knowles C.H. Human studies of anorectal sensory function. *Irish Journal of Medical Science.* 2018;187(4):1143–1147. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1847-5>.
34. Prichard D.O., Lee T., Parthasarathy G., Fletcher J.G., Zinsmeister A.R., Bharucha A.E. High-resolution anorectal manometry for identifying defecatory disorders and rectal structural abnormalities

- in women. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):412–420. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.154>.
35. Carrington E.V., Scott S.M., Bharucha A., Mion F., Remes-Troche J.M., Malcolm A. et al. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):309–323. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.27>.
 36. Hinton J.M., Lennard-Jones J.E., Young A.C. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut*. 1969;10(10):842–847. <https://doi.org/10.1136/gut.10.10.842>.
 37. Parfenov A.I., Indeikina L.Kh., Belyaeva A.A., Pavlov M.V., Orlova N.V., Atroshchenko A.O. et al. *Chronic constipation*. Moscow: Prima Print; 2016. 52 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/parfenov-ai-gr.zap.pdf>.
 38. Metcalf A.M., Phillips S.F., Zinsmeister A.R., MacCarty R.L., Beart R.W., Wolff B.G. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology*. 1987;92(1):40–47. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(87\)90837-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(87)90837-7).
 39. Burton D.D., Camilleri M., Mullan B.P., Forstrom L.A., Hung J.C. Colonic transit scintigraphy labeled activated charcoal compared with ion exchange pellets. *J Nucl Med*. 1997;38(11):1807–1810. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9374360/>.
 40. Rao S.S., Kuo B., McCallum R.W., Chey W.D., DiBaise J.K., Hasler W.L. et al. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(5):537–544. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.01.017>.
 41. Nam Y.S., Pikarsky A.J., Wexner S.D., Singh J.J., Weiss E.G., Nogueras J.J. et al. Reproducibility of colonic transit study in patients with chronic constipation. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(1):86–92. <https://doi.org/10.1007/BF02234827>.
 42. Staller K., Barshop K., Ananthakrishnan A.N., Kuo B. Rectosigmoid localization of radiopaque markers does not correlate with prolonged balloon expulsion in chronic constipation: results from a multicenter cohort. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(7):1049–1055. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.140>.
 43. Scott S.M., van den Berg M.M., Benninga M.A. Rectal sensorimotor dysfunction in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):103–118. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.01.001>.
 44. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
 45. Suttor V.P., Prott G.M., Hansen R.D., Kellow J.E., Malcolm A. Evidence for pelvic floor dyssynergia in patients with irritable bowel syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(2):156–160. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c188e8>.

Информация об авторах:

Казюлин Александр Нисонович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20/1; alexander.kazyulin@yandex.ru

Самсонов Алексей Андреевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20/1; aleksey.samsonov@gmail.com

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20/1; заведующий гастроэнтерологическим отделением, научный руководитель образовательного проекта DiaGastro для врачей по вопросам гастроэнтерологии и смежных дисциплин, Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2; proped@mail.ru

Черемушкин Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20/1; svch555362@yandex.ru

Гилук Анастасия Владимировна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20/1; dr.gilyuk@mail.ru

Information about the authors:

Alexander N. Kazyulin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; alexander.kazyulin@yandex.ru

Aleksey A. Samsonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; aleksey.samsonov@gmail.com

Yury A. Kucheryavyy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Gastroenterology, Scientific Director of the DiaGastro Educational Project for Doctors in Gastroenterology and Related Disciplines, Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia; proped@mail.ru

Sergey V. Cheremushkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; svch555362@yandex.ru

Anastasia V. Gilyuk, Postgraduate Student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; dr.gilyuk@mail.ru

Преддиабет: проблемы и пути решения

Т.Б. Моргунова✉, ORCID: 0000-0003-1500-1586, tanmorgun@mail.ru

И.В. Глинкина, ORCID: 0000-0001-8505-5526, irina_glinkina@rambler.ru

В.В. Фадеев, ORCID: 0000-0002-3026-6315, walfad@mail.ru

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

Резюме

В мире число пациентов с нарушениями углеводного обмена неуклонно растет: за последние 10 лет численность больных сахарным диабетом (СД) увеличилась более чем в 2 раза. Вместе с тем отмечается не только рост числа больных сахарным диабетом, преимущественно диабетом 2-го типа, но и с преддиабетом. Термин «преддиабет» означает нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак. На сегодняшний день очевидно, что развитие преддиабета сопровождается не только увеличением риска развития сахарного диабета в дальнейшем, но и сердечно-сосудистых заболеваний, а также микроангиопатий. К факторам, увеличивающим риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с преддиабетом, относятся: инсулинорезистентность, сопровождающаяся артериальной гипертензией и дислипидемией, и постпрандиальная гипергликемия. Поэтому очень важно своевременное выявление пациентов из группы риска, диагностика и лечение нарушений углеводного обмена уже на стадии преддиабета. Лечение пациентов с преддиабетом подразумевает прежде всего модификацию образа жизни (умеренное гипокалорийное питание с преимущественным ограничением жиров и простых углеводов и регулярная физическая активность умеренной интенсивности), направленную на снижение массы тела. При неэффективности изменения образа жизни может быть назначена медикаментозная терапия. В статье обсуждаются проведенные исследования по оценке эффективности модификации образа жизни, а также разных вариантов сахароснижающей терапии (метформина, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида, ингибиторов альфа-глюкозидаз, орлистата) для лечения пациентов с преддиабетом. Также приводятся данные отдаленных результатов наблюдения пациентов с преддиабетом, получавших разные варианты терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, метформин, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Преддиабет: проблемы и пути решения. *Медицинский совет.* 2021;(12):220–227. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-220-227>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediabetes: challenges and opportunities

Tatyana B. Morgunova✉, ORCID: 0000-0003-1500-1586, tanmorgun@mail.ru

Irina V. Glinkina, ORCID: 0000-0001-8505-5526, irina_glinkina@rambler.ru

Valentin V. Fadeev, ORCID: 0000-0002-3026-6315, walfad@mail.ru

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

Abstract

In the world, the number of patients with carbohydrate metabolism disorders is steadily growing. Over the past 10 years, the number of patients with diabetes mellitus in the world has more than doubled. Moreover, there is not only an increase in the number of patients with diabetes mellitus, predominantly type 2 diabetes, but also with prediabetes. The term «prediabetes» means impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia. To date, it is obvious that the development of prediabetes lead not only to the higher risk of diabetes mellitus in the future, but also of cardiovascular diseases. Factors that increase the risk of cardiovascular events in patients with prediabetes include the following: insulin resistance, accompanied by arterial hypertension and dyslipidemia, and postprandial hyperglycemia. Therefore, it is very important to timely identify patients from the risk group, diagnose and treat carbohydrate metabolism disorders already at the stage of prediabetes. Also it is very important to identify the patients from the risk group, diagnose and treat carbohydrate metabolism disorders at the stage of prediabetes. Treatment of patients with prediabetes implies, first of all, lifestyle modification (moderate hypocaloric nutrition with predominant restriction of fats and simple carbohydrates and regular physical activity of moderate intensity) in order to reduce weight. If lifestyle changes are ineffective, drug therapy may be prescribed. The article discusses the studies conducted to assess the effectiveness of lifestyle modification, as well as various options for antihyperglycemic therapy (metformin, glucagon-like peptide receptor agonists, alpha-glucosidase inhibitors, orlistat) for the treatment of patients with prediabetes. It also provides data on long-term follow-up of patients with prediabetes who received different treatment options.

Keywords: diabetes mellitus, treatment, metformin, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia

For citation: Morgunova T.B., Glinkina I.V., Fadeev V.V. Prediabetes: challenges and opportunities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(12):220–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-220-227>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Число пациентов с нарушениями углеводного обмена неуклонно растет. За последние 10 лет численность больных сахарным диабетом (СД) в мире увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2017 г. превысила 425 млн человек [1]. По прогнозу Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), к 2045 г. СД будут страдать 629 млн человек¹. Причем реальное количество пациентов очевидно выше, чем число подтвержденных случаев СД и других нарушений углеводного обмена.

Согласно результатам крупного российского эпидемиологического исследования (NATION), диагностируется лишь 54% случаев СД 2-го типа. NATION представляло собой эпидемиологическое кросс-секционное исследование по оценке распространенности СД2 у взрослого населения РФ, которое проводилось с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. Размер выборки составил 26 620 человек. В рамках исследования проводился опрос репрезентативной выборки населения в возрасте от 20 до 79 лет, а также производился забор венозной крови для определения уровня HbA1c. Диагноз «СД2» устанавливался лицам с ранее не диагностированным диабетом при выявлении уровня HbA1c $\geq 6,5\%$, диагноз «преддиабет» – на основании уровня HbA1c в диапазоне $5,7\% \leq \text{HbA1c} < 6,5\%$. В целом было диагностировано 5,4% случаев с СД2 (ранее диагностированный: 2,5%; ранее недиагностированный: 2,9%); 19,3% случаев преддиабета [2]. Распространенность СД2 среди пациентов ≥ 45 лет составила 9,5%, преддиабета – 31,3%. Распространенность СД2 у лиц моложе 45 лет была существенно меньше и составила 1,4%, распространенность преддиабета – 7,2% ($p < 0,0001$ для различий между группами) [3].

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В основе диагностики нарушений углеводного обмена лежит определение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c). Чаще всего определяют уровень глюкозы в плазме крови натощак. В сомнительных случаях для уточнения состояния углеводного обмена проводится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ): сначала производится забор крови натощак, затем пациент должен выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды; через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Сахарный диабет диагностируется при уровне глюкозы в венозной плазме $\geq 7,0$ ммоль/л натощак и $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой при проведении ПГТТ или в любое время суток (случайное определение) [1]. Термин *преддиабет* характеризует промежуточное состояние нарушенной регуляции метаболизма между нормальным гомеостазом глюкозы и сахарным диабетом и отражает высокий риск развития СД в будущем [4]. У пациентов с преддиабетом риск развития СД в 5 раз выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [5].

Нарушенная гликемия натощак определяется как уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л и уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки при ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л. Нарушенная толерантность к глюкозе определяется как уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой при ПГТТ в диапазоне 7,8–11,0 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л.

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA1c 6,0–6,4% (42–47 ммоль/моль) сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови [1].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА

Популяция пациентов с преддиабетом является достаточно неоднородной. К развитию НГН и НТГ приводят разные патофизиологические нарушения. НГН и НТГ отличаются не только уровнем глюкозы в плазме натощак (ГПН) и через 2 ч после нагрузки глюкозой, но и в целом формой кривой концентрации глюкозы в плазме после ПГТТ и смешанного приема пищи [6]. Помимо повышения ГПН, у пациентов с изолированной НГН отмечается чрезмерное раннее (0–60 мин) повышение уровня глюкозы в плазме при проведении ПГТТ или после смешанного приема пищи. Концентрация глюкозы в плазме через 1 ч при проведении ПГТТ – сильный прогностический фактор развития СД 2-го типа в дальнейшем. У пациентов с НГН уровень глюкозы через 1 ч после нагрузки обычно выше, чем у пациентов с НТГ и нормальным углеводным обменом. Несмотря на выраженное повышение глюкозы через 1 ч, при НГН уровень глюкозы в плазме через 2 ч возвращается к нормальным значениям ($< 7,8$ ммоль/л). И наоборот, у пациентов с НТГ, несмотря на концентрацию ГПН в норме ($< 5,6$ ммоль/л), уровень глюкозы постепенно повышается после нагрузки и остается повышенным через 2 ч [6].

Основным звеном в патогенезе изолированной НГН служит инсулинорезистентность печени. Кроме того, нарушена ранняя (0–30 мин) фаза инсулинового ответа и первая фаза (0–10 мин) секреции инсулина [7]. При этом вторая фаза (60–120 мин) секреции инсулина сохранена. При проведении эугликемического гиперинсулинемического клэмпа было показано, что у пациентов с изолированной НГН чувствительность к инсулину нормальна или практически нормальна. Таким образом, несмотря на выраженное раннее (0–60 мин) повышение уровня глюкозы в плазме крови после нагрузки глюкозой, нормальная чувствительность к инсулину мышечной ткани и неизменная поздняя фаза секреции инсулина обеспечивают нормализацию уровня гликемии через 2 ч.

При НТГ снижается периферическая чувствительность к инсулину (мышечной ткани), но нет повышения продукции глюкозы печенью и инсулинорезистентности ткани

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.

печени. У этих пациентов отмечается выраженный дефицит поздней фазы секреции инсулина (через 60–120 мин), что приводит к гипергликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой при ПГТТ.

У части пациентов есть и НГН, и НТГ и, соответственно, в патогенезе гипергликемии будет влияние как инсулинорезистентности печени и мышц, так и дисфункция β -клеток. Учитывая такое сочетание звеньев патогенеза, у этой когорты пациентов будет наиболее высоким риск развития СД 2-го типа в дальнейшем.

ПРЕДИАБЕТ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Еще один важный фактор, определяющий необходимость своевременной диагностики различных нарушений углеводного обмена, в т. ч. преддиабета, – это высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов. По данным многочисленных исследований, не только СД 2-го типа, но и преддиабет ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Инсулинорезистентность мышечной ткани, характерная для НТГ, сопровождается увеличением частоты артериальной гипертензии и дислипидемии (повышение уровня триглицеридов, снижение липопротеидов высокой плотности) – основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, постпрандиальная гипергликемия является мощным независимым фактором риска СС-событий. По данным ряда проспективных исследований (DECODE, Hoorn, DECODA, Funagata), уровень сердечно-сосудистой смертности у пациентов с НТГ – высокий и сопоставим со смертностью у пациентов с СД 2-го типа [8].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА И СД

Учитывая высокую распространенность нарушений углеводного обмена в популяции, разработаны рекомендации по скринингу у взрослых. В основе лежит выявление пациентов с факторами риска, которым необходима оценка углеводного обмена: возраст ≥ 45 лет, избыточная масса тела и ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$), семейный анамнез СД (родители или сibsы с СД 2-го типа), привычно низкая физическая активность, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия), холестерин ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л, синдром поликистозных яичников, наличие сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В популяционном исследовании NATION было показано, что распространенность СД 2-го типа и преддиабета возрастала последовательно среди лиц со следующими факторами риска: низкая физическая активность, редкое употребление овощей/фруктов, семейный анамнез СД2, возраст ≥ 45 лет, ожирение, наличие артериальной гипертензии, а также диагноз гестационного СД во время беременности. Наиболее значимыми факторами, определяющими высокую распространенность СД2 и преддиабета, являлись возраст ≥ 45 лет, а также наличие ожирения и АГ [3].

ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СД 2-ГО ТИПА

Модификация образа жизни

В 1997 г. было опубликовано первое исследование, посвященное вопросу эффективности диеты и физических нагрузок для предупреждения развития СД2 у пациентов с преддиабетом. В дальнейшем были опубликованы результаты еще двух крупных исследований. В исследовании Finnish Diabetes Prevention Study пациентам с преддиабетом давали рекомендации по снижению веса ($>5\%$ от исходного), уменьшению потребления жиров с пищей ($<30\%$ от суточного калоража), а также насыщенных жиров ($<10\%$ от общего количества жиров), увеличению потребления клетчатки (15 г на каждые 1 000 килокалорий) и расширению физической активности (30 мин/день). Длительность наблюдения составила 3,2 года. Заболеваемость СД была на 58% ниже в группе вмешательства по сравнению с контролем ($\text{HR} = 0,4$, $p < 0,001$). Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от достигнутых целей через 1 год наблюдения. У пациентов, достигших 4–5 целей, СД не развился [9]. Сходные результаты были получены в исследовании DPP: изменение образа жизни привело к снижению риска СД 2-го типа на 58%. Если пациент снижал вес и соблюдал рекомендации по физической активности, то риск СД снижался более чем на 90%.

Применение метформина

Метформин относится к классу бигуанидов, он способствует снижению продукции глюкозы печенью и инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани. Одним из основных исследований по профилактике развития СД 2-го типа было исследование Diabetes Prevention Program (DPP). Это крупное многоцентровое исследование проводилось в Соединенных Штатах Америки, в него вошли 3 234 пациента с НГН или НТГ [10]. Включенные пациенты были рандомизированы в группу стандартного образа жизни в сочетании с плацебо, стандартного образа жизни с метформином (850 мг 2 раза в день) и группу интенсивного изменения образа жизни (диета с ограничением калорийности и жиров, не менее 150 мин физических нагрузок с целью снижения не менее 7% веса) [10]. Длительность наблюдения составила в среднем 2,8 года. И к окончанию исследования в группе терапии метформином и модификации образа жизни частота развития СД 2-го типа была значимо ниже, чем в группе плацебо (11,0; 7,8 и 4,8 случаев на 100 пациенто-лет). Таким образом, снижение риска развития СД2 составило 58% в группе модификации образа жизни, 31% в группе терапии метформином в сравнении с плацебо. Закономерно, что в группе модификации образа жизни снижение веса было более значимым в сравнении с группами метформина и плацебо (в среднем снижение веса составило 5,6; 2,1 и 0,1 кг соответственно; $p < 0,001$). Модификация образа жизни была одинаково эффективна как у пациентов более молодого, так и старшего возраста, а также у мужчин и женщин. Метформин был более эффективен

у пациентов с исходно более высоким индексом массы тела или более высоким уровнем ГПН. Замедление прогрессирования НТГ при СД 2-го типа также было показано на индийской популяции [11].

После завершения исследования DPP пациентам из группы модификации образа жизни предложили дальнейшее наблюдение, а пациентам из группы метформина продолжить прием препарата. Всем пациентам исследования было предложено консультирование по модификации образа жизни. За период последующего наблюдения (15 лет) заболеваемость СД 2-го типа по сравнению с плацебо была на 27% ниже у пациентов, изначально рандомизированных в группу модификации образа жизни, и на 18% ниже у пациентов, получавших метформин, в сравнении с группой плацебо. С увеличением периода наблюдения различия между группами уменьшались. К концу исследования, через 15 лет, совокупная частота СД 2-го типа составила 55% в группе модификации образа жизни, 56% в группе терапии метформином и 62% в группе плацебо [12]. В группе терапии метформином было отмечено снижение массы тела и уменьшение окружности талии в сравнении с плацебо (масса тела на $-2,06 \pm 5,65\%$ по сравнению с $-0,02 \pm 5,52\%$, $P < 0,001$ и окружность талии на $-2,13 \pm 7,06$ см по сравнению с $-0,79 \pm 6,54$ см, $P < 0,001$ для метформина по сравнению с плацебо соответственно). Потеря массы тела и уменьшение окружности талии было выше у пациентов с лучшей приверженностью к терапии. И в исследовании DPP, и в продолжении исследования – DPPOS переносимость метформина была в целом хорошей. Ожидаемо чаще, чем в группе контроля, были нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие, диарея), которые с течением времени купировались [13].

Применение тиазолидиндионов

Тиазолидиндионы (глитазоны) – группа препаратов, устраняющих инсулинорезистентность мышечной и жировой тканей путей воздействия на рецепторы ядер клеток (PPAR γ -рецепторы). В результате их применения в клетках-мишенях увеличивается экспрессия генов, влияющих на метаболизм глюкозы и липидов [14–17]. Инсулинорезистентность является одним из основных звеньев патогенеза СД 2-го типа, и поэтому назначение препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, представляется перспективным. Кроме того, тиазолидиндионы могут способствовать сохранению функции β -клеток [18]. Одно из основных исследований по изучению глитазонов в профилактике СД 2-го типа – исследование ACT NOW (Actos Now for Prevention of Diabetes). Исследование проводилось в США, было включено 602 пациента с НТГ (рандомизация на терапию пиоглитазоном и плацебо). Медиана наблюдения составила 2,4 года. По сравнению с плацебо пиоглитазон снижал риск прогрессирования НТГ до СД 2-го типа на 72%, но сопровождался значимой прибавкой веса и увеличением частоты отеков [19].

В дальнейшем были проанализированы результаты исследования ACT NOW в подгруппах пациентов более старшего (≥ 61 года) и молодого возраста. Интересен тот факт, что у пациентов старшего возраста пиоглитазон был

более эффективен в предупреждении развития СД 2-го типа, чем у более молодых пациентов. Кроме того, применение пиоглитазона в старшей группе сопровождалось более выраженной положительной динамикой метаболических параметров: функция β -клеток улучшилась на 35,0% в старшей группе и на 26,7% у более молодых пациентов ($p = 0,83$), чувствительность к инсулину возросла в 5,2 и 3,8 раза соответственно; более выраженным было увеличение адипонектина у пациентов старшего возраста ($22,9 \pm 3,2$ мкг/мл по сравнению с $12,7 \pm 1,4$ мкг/мл соответственно; $p = 0,04$) [20].

После завершения исследования ACT NOW 293 пациента продолжили наблюдение (138 из группы плацебо и 152 из группы пиоглитазона) в течение еще 11,7 мес. После прекращения терапии у 23,0% (35/152) пациентов, получавших пиоглитазон, сохранялась нормальная толерантность к глюкозе по сравнению с 13,8% (19/138) пациентов, получавших плацебо ($p = 0,04$). Таким образом, совокупная частота СД у пациентов, получавших пиоглитазон, оставалась значительно (56%) ниже, чем у получавших плацебо [21].

Также у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе было отмечено, что на фоне применения тиазолидиндионов риск прогрессирования НТГ до СД 2-го типа ниже [22–24].

Применение орлистата

В 2004 г. были опубликованы результаты исследования XENDOS по применению препарата орлистат у пациентов из группы риска развития СД. В 4-летнем двойном слепом проспективном исследовании участвовали 3 305 пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² и нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе. Пациенты были рандомизированы в группу терапии препаратом орлистат в дозе 120 мг или плацебо три раза в день в сочетании с модификацией образа жизни. После 4 лет лечения суммарная частота развития СД составила 9,0% в группе плацебо и 6,2% в группе орлистата, что соответствует снижению риска на 37,3% ($p = 0,0032$) [25].

Применение ингибиторов α -глюкозидазы

При применении обоих препаратов из класса ингибиторов α -глюкозидазы (акарбозы и воглибозы) было отмечено снижение риска прогрессирования НТГ до СД 2-го типа [26, 27].

В многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование STOP-NIDDM по изучению акарбозы для профилактики СД 2-го типа было включено 714 пациентов с НТГ. Пациенты были рандомизированы в группу терапии акарбозой 100 мг 3 раза в день или плацебо. У 221 (32%) пациента из группы терапии акарбозой и у 285 человек (42%) из группы плацебо развился СД 2-го типа (ОР 0,75 [95% ДИ 0,63–0,90]; $p = 0,0015$). Кроме того, на фоне терапии акарбозой чаще отмечалась нормализация углеводного обмена по сравнению с плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами лечения акарбозой были метеоризм и диарея [27].

Изначально достигнутый эффект расценивали как следствие ингибирования всасывания углеводов, позже

было показано, что ингибиторы α -глюкозидазы повышают секрецию инкретиннов, тем самым улучшая функцию β -клеток. Кроме того, ингибиторы α -глюкозидазы оказывают влияние на микрофлору кишечника. Этим и объясняется положительное влияние этих препаратов на гомеостаз глюкозы [28, 29].

Применение агонистов рецепторов ГПП-1

Очень перспективным считается применение арГПП-1 у пациентов из группы высокого риска СД 2-го типа. В исследовании, проведенном Carel W. le Roux et al., пациентам с преддиабетом и ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² при наличии сопутствующей патологии назначали лираглутид в дозе 3,0 мг в день или плацебо в сочетании с модификацией образа жизни. К 160-й нед. терапии у 26 (2%) из 1 472 человек в группе лираглутида по сравнению с 46 (6%) из 738 в группе плацебо был диагностирован СД. Также на терапии лираглутидом отмечено значимое по сравнению с плацебо снижение массы тела [30].

В 2018 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования в реальной клинической практике STOP DIABETES (Successful Treatment of Prediabetes), проведенного De Fronzo R. et al., с участием 422 пациентов из группы риска развития СД 2-го типа. Пациентам проводили ПГТТ, по результатам которого стратифицировали на группы риска в зависимости от выраженности инсулинорезистентности, дисфункции β -клеток и гликемии (т. е. уровня глюкозы в плазме через 1 ч более 8,6 ммоль/л во время ПГТТ). Пациентам из группы высокого риска был назначен метформин, пиоглитазон, арГПП-1 и модификация образа жизни; пациентам из группы промежуточного риска назначен метформин, пиоглитазон и модификация образа жизни. В случае отказа от медикаментозной терапии пациенту была рекомендована модификация образа жизни. Пациентам проводили ПГТТ через 6 мес. и в дальнейшем через 2 года или раньше. Целью исследования была оценка частоты развития СД 2-го типа у данной когорты пациентов. Период наблюдения в среднем составил 32,09 мес. Из 422 человек у 28 (7%) развился СД 2-го типа: у 7 из 141 (5%), получавших метформин, пиоглитазон и находившихся на модификации образа жизни, ни у одного из 81 пациента, получавших метформин, пиоглитазон, арГПП-1 и находившихся на модификации образа жизни, и у 21 из 200 (11%), находившихся на модификации образа жизни. В сравнении с пациентами, не получавшими лекарственную терапию, скорректированное отношение рисков прогрессирования до СД 2-го типа составило 0,29 (95% ДИ 0,11–0,78, $p = 0,00009$) для пациентов, получавших метформин и пиоглитазон, и 0,12 (95% ДИ 0,02–0,94, $p = 0,04$) для тех, кто получали метформин, пиоглитазон и арГПП-1. Улучшение функции β -клеток было самым сильным предиктором профилактики СД 2-го типа. Поскольку, как известно, на момент развития преддиабета снижение функции β -клеток достигает 80%, то одновременное воздействие на разные звенья патогенеза (на инсулинорезистентность и на функцию β -клеток) может предотвратить развитие СД 2-го типа [31].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ

Пациенты с преддиабетом, как с НТГ, так и с НГН, относятся к группе высокого риска развития СД в дальнейшем [1, 32–36]. Основная задача при ведении пациентов с преддиабетом – это снижение массы тела у людей с избыточной массой тела или ожирением. Достигается ли снижение массы тела только путем модификации образа жизни или в сочетании с лекарственной терапией и/или хирургическим вмешательством, в любом случае снижение веса будет уменьшать инсулинорезистентность и способствовать предотвращению развития СД 2-го типа, а также окажет положительное влияние на уровень артериального давления и липидный спектр. Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов, пациентам с сохраняющейся гипергликемией на фоне модификации образа жизни могут быть назначены метформин или акарбоза, которые снижают риск развития СД в будущем на 25–30% [36].

В исследованиях тиазолидинионы продемонстрировали снижение риска развития СД у пациентов с преддиабетом на 65–70% [31, 37, 38]. Глитазоны значительно снижают риск развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа и преддиабетом, ранее перенесших инсульт. Вместе с тем их применение сопряжено с прибавкой веса за счет накопления подкожного жира, задержкой жидкости и развития/утяжеления сердечной недостаточности у пациентов из групп риска.

Согласно российским клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», для профилактики сахарного диабета пациентам рекомендуется прежде всего активное изменение образа жизни с целью снижения массы тела – умеренное гипокалорийное питание с преимущественным ограничением жиров и простых углеводов и регулярная физическая активность умеренной интенсивности. В случае если мероприятия по изменению образа жизни не привели к нормализации показателей углеводного обмена или имеется очень высокий риск развития заболевания, возможно назначение медикаментозной терапии. Пациентам с преддиабетом может быть назначен метформин по 500–850 мг 2 раза в день или метформин пролонгированного действия 500–750 мг по 2 таблетке 1 раз в день. Также можно рассмотреть вопрос о назначении акарбозы у лиц с НТГ при хорошей переносимости. Длительность медикаментозной терапии у пациентов определяется индивидуально [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая рост числа пациентов с нарушениями углеводного обмена, очевидна актуальность проблемы своевременной диагностики этих состояний. Крайне важным является раннее выявление пациентов из группы риска развития сахарного диабета с целью проведения скринин-

га, и в случае подтверждения нарушений углеводного обмена – активное лечение уже на этапе преддиабета, воздействуя на разные звенья патогенеза [39–43]. Ведение пациентов с преддиабетом подразумевает прежде всего модификацию образа жизни, нацеленную на снижение массы тела. При недостаточной эффективности модификации образа жизни целесообразно назначение лекарственной терапии. Одновременно с этим, учитывая высокий риск сердечно-сосудистой патологии у пациентов с пред-

диабетом, необходима коррекция таких классических факторов риска атеросклероза, как артериальная гипертензия и дислипидемии [1, 44–46]. Следует отметить, что нормализация гликемии у пациентов с преддиабетом снижает риск не только сердечно-сосудистых событий в дальнейшем, но, возможно, и микроангиопатий [47–50].

Поступила / Received 20.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2021

Принята в печать / Accepted 18.05.2021

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., Simon D., Pakhomov I., Galstyan G. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the Adult Russian Population (NATION Study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>.
- Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., Шестакова М.В., Дедов И.И. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2-го типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):4–11. <https://doi.org/10.14341/DM12286>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.). *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 808 с. Режим доступа: https://www.euni.cz/files/fileUploader/download/dia_ru/Textbook_Hybrid%20diabetic%20forms.pdf.
- Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D., Bergman D.A., Bloomgarden Z.T., Fonseca V. et al. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia: When Do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2008;14(7):933–946. <https://doi.org/10.4158/EP.14.7.933>.
- Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Treatment of Prediabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(12):1207–1222. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v6.i12.1207>.
- Kanat M., Mari A., Norton L., Winnier D., DeFronzo R.A., Jenkinson Ch., Abdul-Ghani M.A. Distinct B-Cell Defects in Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2012;61(2):447–453. <https://doi.org/10.2337/db11-0995>.
- Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A., Jayyousi A. Prediabetes and Risk of Diabetes and Associated Complications: Impaired Fasting Glucose versus Impaired Glucose Tolerance: Does It Matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(5):394–399. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000307>.
- Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P. et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343–1350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>.
- Kawler W.C., Barret-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M. Reduction in the Incidence of type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
- Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., Mukesh B., Bhaskar A.D., Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme Shows That Lifestyle Modification and Metformin Prevent Type 2 Diabetes in Asian Indian Subjects with Impaired Glucose Tolerance (DPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289–297. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0097-z>.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Effects of Lifestyle Intervention or Metformin on Diabetes Development and Microvascular Complications over 15-Year Follow-Up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0).
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated with Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):731–737. <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
- DeFronzo R.A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
- DeFronzo R.A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis: the Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270–1287. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>.
- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041001>.
- Spiegelman B.M. PPAR-Gamma: Adipogenic Regulator and Thiazolidinedione Receptor. *Diabetes*. 1998;47(4):507–514. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.4.507>.
- Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Thiazolidinediones Improve Beta-Cell Function in Type 2 Diabetic Patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(3):E871–E883. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00551.2006>.
- DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010949>.
- Espinoza S.E., Wang C.P., Tripathy D., Clement S.C., Schwenke D.C., Banerji M.A. et al. Pioglitazone Is Equally Effective for Diabetes Prevention in Older versus Younger Adults with Impaired Glucose Tolerance. *AGE*. 2016;38(5–6):485–493. <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9946-6>.
- Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C. et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2056–2062. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4202>.
- Berkowitz K., Peters R., Kjos S.L., Goico J., Marroquin A., Dunn M.E. et al. Effect of Troglitazone on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta-Cell Function in Women at High Risk for NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(11):1572–1579. <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1572>.
- Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J., Ochoa C. et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic Beta-Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women with Prior Gestational Diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517–522. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066>.
- Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J. et al. Preservation of Pancreatic Beta-Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. *Diabetes*. 2002;51(9):2796–2803. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2796>.
- Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A Randomized Study of Orlistat as an Adjunct to Lifestyle Changes for the Prevention of Type 2 Diabetes in Obese Patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155–161. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>.
- Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. Acarbose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: the STOP-NIDDM Randomised Trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072–2077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08905-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5).
- Kawamori R., Tajima N., Iwamoto Y., Kashiwagi A., Shimamoto K., Kaku K. Voglibose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind Trial in Japanese Individuals with Impaired Glucose Tolerance. *Lancet*. 2009;373(9675):1607–1614. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60222-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60222-1).
- DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Type 2 Diabetes Can Be Prevented with Early Pharmacological Intervention. *Diabetes Care*. 2011;34(2 Suppl):S202–S209. <https://doi.org/10.2337/dc11-s221>.
- Slack E., Hapfelmeier S., Stecher B., Velykoredko Y., Stoeil M., Lawson M.A. et al. Innate and Adaptive Immunity Cooperate Flexibly to Maintain Host-Microbiota Mutualism. *Science*. 2009;325(5940):617–620. <https://doi.org/10.1126/science.1172747>.
- Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Lau D., Gaal L.C. et al. 3 Years of Liraglutide versus Placebo for Type 2 Diabetes Risk Reduction and Weight Management in Individuals with Prediabetes: A Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399–1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7).
- Armato J.P., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M., Ruby R.J. Successful Treatment of Prediabetes in Clinical Practice Using Physiological Assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):781–789. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30234-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30234-1).
- Abdul-Ghani M.A., Stern M.P., Lyssenko V., Tuomi T., Groop L., DeFronzo R.A. Minimal Contribution of Fasting Hyperglycemia to the Incidence of Type 2 Diabetes in Subjects with Normal 2-h Plasma Glucose. *Diabetes Care*. 2010;33(3):557–561. <https://doi.org/10.2337/dc09-1145>.
- Cowie C.C., Harris M.I., Silverman R.E., Johnson E.W., Rust K.F. Effect of Multiple Risk Factors on Differences between Blacks and Whites in the Prevalence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the United States. *Am J Epidemiol*. 1993;137(7):719–732. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116732>.
- Jarrett R.J., Keen H., McCartney P. The Whitehall Study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening

- to diabetes and predictors of death. *Diabet Med.* 1984;1(4):279–283. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1984.tb01973.x>.
35. Eriksson K.F., Lindgärde F. Prevention of Type 2 (Non-Insulindependent) Diabetes Mellitus by Diet and Physical Exercise. The 6-Year Malmö Feasibility Study. *Diabetologia.* 1991;34(12):891–898. <https://doi.org/10.1007/BF00400196>.
 36. Ryder R.E.J. Real-World Diabetes Prevention: From Theory to Practice. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(10):756–757. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30267-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30267-5).
 37. Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N. et al. Effect of Rosiglitazone on the Frequency of Diabetes in Patients with Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose: A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096–1105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8).
 38. Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L., Barrett-Connor E., Ehrmann D.A., Walker E.A. Prevention of Type 2 Diabetes with Troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2005;54(4):1150–1156. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.4.1150>.
 39. Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Beta-Cell Function in Subjects Spanning the Range from Normal Glucose Tolerance to Overt Diabetes: A New Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):493–500. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1133>.
 40. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of Beta-Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1130–1139. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.5.1130>.
 41. Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C.P., Richardson D.K., Tripathy D., DeFronzo R.A. Insulin Secretion and Action in Subjects with Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes.* 2006;55(5):1430–1435. <https://doi.org/10.2337/db05-1200>.
 42. Weyer C., Tataranni P.A., Bogardus C., Pratley R.E. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction Are Independent Predictors of Worsening of Glucose Tolerance during Each Stage of Type 2 Diabetes Development. *Diabetes Care.* 2001;24(1):89–94. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.89>.
 43. Abdul-Ghani M.A., Lyssenko V., Tuomi T., DeFronzo R.A., Groop L. Fasting versus Postload Plasma Glucose Concentration and the Risk for Future Type 2 Diabetes: Results from the Botnia Study. *Diabetes Care.* 2009;32(2):281–286. <https://doi.org/10.2337/dc08-1264>.
 44. Khetan A.K., Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):615–623. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.030>.
 45. Brannick B., Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(1):33–50. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.001>.
 46. Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res.* 2018;122(8):1135–1150. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311912>.
 47. Perreault L., Tempresa M., Mather K.J., Horton E., Kitabchi A., Larkin M. et al. Regression from Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated with Reduction in Cardiovascular Risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2014;37(9):2622–2631. <https://doi.org/10.2337/dc14-0656>.
 48. Yakubovich N., Gerstein H.C. Is Regression to Normoglycaemia Clinically Important? *Lancet.* 2012;379(9833):2216–2218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60828-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60828-9).
 49. Perreault L., Pan Q., Schroeder E.B., Kalyani R.R., Bray G.A., Dagogo-Jack S. et al. Regression from Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPPOS). *Diabetes Care.* 2019;42(9):1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc19-0244>.
 50. Vistisen D., Kivimäki M., Perreault L., Hulman A., Witte D.R., Brunner E.J. et al. Reversion from Prediabetes to Normoglycaemia and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: the Whitehall II Cohort Study. *Diabetologia.* 2019;62(8):1385–1390. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4895-0>.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.) Standards of Specialized Diabetes Care. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(151): 1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
2. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., Simon D., Pakhomov I., Galstyan G. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the Adult Russian Population (NATION Study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>.
3. Shestakova E.A., Lunina E.Y., Galstyan G.R., Shestakova M.V., Dedov I.I. Type 2 Diabetes and Prediabetes Prevalence in Patients with Different Risk Factor Combinations in the NATION study. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2020;23(1):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12286>.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. (eds.). *Diabetes Mellitus: Diagnosis, Treatment, Prevention.* Moscow: Medical Information Agency; 2011. 808 p. (In Russ.) Available at: https://www.euni.cz/files/fileUploader/download/dia_ru/Textbook_Hibrid%20diabetic%20forms.pdf.
5. Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D., Bergman D.A., Bloomgarden Z.T., Fonseca V. et al. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia: When Do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2008;14(7):933–946. <https://doi.org/10.4158/EP.14.7.933>.
6. Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Treatment of Prediabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(12):1207–1222. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i12.1207>.
7. Kanat M., Mari A., Norton L., Winnier D., DeFronzo R.A., Jenkinson Ch., Abdul-Ghani M.A. Distinct B-Cell Defects in Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes.* 2012;61(2):447–453. <https://doi.org/10.2337/db11-0995>.
8. Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A., Jayyousi A. Prediabetes and Risk of Diabetes and Associated Complications: Impaired Fasting Glucose versus Impaired Glucose Tolerance: Does It Matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(5):394–399. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000307>.
9. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P. et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343–1350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>.
10. Knowler W.C., Barret-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M. Reduction in the Incidence of type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
11. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., Mukesh B., Bhaskar A.D., Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme Shows That Lifestyle Modification and Metformin Prevent Type 2 Diabetes in Asian Indian Subjects with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006;49(2):289–297. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0097-z>.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Effects of Lifestyle Intervention or Metformin on Diabetes Development and Microvascular Complications over 15-Year Follow-Up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):866–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0).
13. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated with Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012;35(4):731–737. <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
14. DeFronzo R.A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
15. DeFronzo R.A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis: the Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010;53(7):1270–1287. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>.
16. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1106–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041001>.
17. Spiegelman B.M. PPAR-Gamma: Adipogenic Regulator and Thiazolidinedione Receptor. *Diabetes.* 1998;47(4):507–514. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.4.507>.
18. Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Thiazolidinediones Improve Beta-Cell Function in Type 2 Diabetic Patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(3):E871–E883. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00551.2006>.
19. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1104–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010949>.
20. Espinoza S.E., Wang C.P., Tripathy D., Clement S.C., Schwenke D.C., Banerji M.A. et al. Pioglitazone Is Equally Effective for Diabetes Prevention in Older versus Younger Adults with Impaired Glucose Tolerance. *AGE.* 2016;38(5–6):485–493. <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9946-6>.
21. Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C. et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2056–2062. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4202>.
22. Berkowitz K., Peters R., Kjos S.L., Goico J., Marroquin A., Dunn M.E. et al. Effect of Troglitazone on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta-Cell Function in Women at High Risk for NIDDM. *Diabetes.* 1996;45(11):1572–1579. <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1572>.
23. Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J., Ochoa C. et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic Beta-Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women with Prior Gestational Diabetes. *Diabetes.* 2006;55(2):517–522. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066>.
24. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J. et al. Preservation of Pancreatic Beta-Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. *Diabetes.* 2002;51(9):2796–2803. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2796>.

25. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A Randomized Study of Orlistat as an Adjunct to Lifestyle Changes for the Prevention of Type 2 Diabetes in Obese Patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155–161. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>.
26. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. Acarbose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: the STOP-NIDDM Randomised Trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072–2077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08905-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5).
27. Kawamori R., Tajima N., Iwamoto Y., Kashiwagi A., Shimamoto K., Kaku K. Voglibose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind Trial in Japanese Individuals with Impaired Glucose Tolerance. *Lancet*. 2009;373(9675):1607–1614. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60222-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60222-1).
28. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Type 2 Diabetes Can Be Prevented with Early Pharmacological Intervention. *Diabetes Care*. 2011;34(2 Suppl):S202–S209. <https://doi.org/10.2337/dc11-s221>.
29. Slack E., Hapfelmeier S., Stecher B., Velykoredko Y., Stoel M., Lawson M.A. et al. Innate and Adaptive Immunity Cooperate Flexibly to Maintain Host-Microbiota Mutualism. *Science*. 2009;325(5940):617–620. <https://doi.org/10.1126/science.1172747>.
30. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Lau D., Gaal L.C. et al. 3 Years of Liraglutide versus Placebo for Type 2 Diabetes Risk Reduction and Weight Management in Individuals with Prediabetes: A Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399–1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7).
31. Armato J.P., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M., Ruby R.J. Successful Treatment of Prediabetes in Clinical Practice Using Physiological Assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):781–789. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30234-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30234-1).
32. Abdul-Ghani M.A., Stern M.P., Lyssenko V., Tuomi T., Groop L., DeFronzo R.A. Minimal Contribution of Fasting Hyperglycemia to the Incidence of Type 2 Diabetes in Subjects with Normal 2-h Plasma Glucose. *Diabetes Care*. 2010;33(3):557–561. <https://doi.org/10.2337/dc09-1145>.
33. Cowie C.C., Harris M.I., Silverman R.E., Johnson E.W., Rust K.F. Effect of Multiple Risk Factors on Differences between Blacks and Whites in the Prevalence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the United States. *Am J Epidemiol*. 1993;137(7):719–732. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116732>.
34. Jarrett R.J., Keen H., McCartney P. The Whitehall Study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabet Med*. 1984;1(4):279–283. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1984.tb01973.x>.
35. Eriksson K.F., Lindgärde F. Prevention of Type 2 (Non-Insulindependent) Diabetes Mellitus by Diet and Physical Exercise. The 6-Year Malmö Feasibility Study. *Diabetologia*. 1991;34(12):891–898. <https://doi.org/10.1007/BF00400196>.
36. Ryder R.E.J. Real-World Diabetes Prevention: From Theory to Practice. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):756–757. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30267-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30267-5).
37. Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N. et al. Effect of Rosiglitazone on the Frequency of Diabetes in Patients with Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096–1105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8).
38. Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L., Barrett-Connor E., Ehrmann D.A., Walker E.A. Prevention of Type 2 Diabetes with Troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2005;54(4):1150–1156. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.4.1150>.
39. Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Beta-Cell Function in Subjects Spanning the Range from Normal Glucose Tolerance to Overt Diabetes: A New Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):493–500. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1133>.
40. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of Beta-Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130–1139. <https://doi.org/10.2337/diacare.2951130>.
41. Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C.P., Richardson D.K., Tripathy D., DeFronzo R.A. Insulin Secretion and Action in Subjects with Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430–1435. <https://doi.org/10.2337/db05-1200>.
42. Weyer C., Tataranni P.A., Bogardus C., Pratley R.E. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction Are Independent Predictors of Worsening of Glucose Tolerance during Each Stage of Type 2 Diabetes Development. *Diabetes Care*. 2001;24(1):89–94. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.89>.
43. Abdul-Ghani M.A., Lyssenko V., Tuomi T., DeFronzo R.A., Groop L. Fasting versus Postload Plasma Glucose Concentration and the Risk for Future Type 2 Diabetes: Results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):281–286. <https://doi.org/10.2337/dc08-1264>.
44. Khetan A.K., Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):615–623. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.030>.
45. Brannick B., Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):33–50. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.001>.
46. Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res*. 2018;122(8):1135–1150. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311912>.
47. Perreault L., Temprosa M., Mather K.J., Horton E., Kitabchi A., Larkin M. et al. Regression from Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated with Reduction in Cardiovascular Risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2622–2631. <https://doi.org/10.2337/dc14-0656>.
48. Yakubovich N., Gerstein H.C. Is Regression to Normoglycaemia Clinically Important? *Lancet*. 2012;379(9833):2216–2218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60828-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60828-9).
49. Perreault L., Pan Q., Schroeder E.B., Kalyani R.R., Bray G.A., Dagogo-Jack S. et al. Regression from Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPPOS). *Diabetes Care*. 2019;42(9):1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc19-0244>.
50. Vistisen D., Kivimäki M., Perreault L., Hulman A., Witte D.R., Brunner E.J. et al. Reversion from Prediabetes to Normoglycaemia and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: the Whitehall II Cohort Study. *Diabetologia*. 2019;62(8):1385–1390. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4895-0>.

Информация об авторах:

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 3705-8599; tanmorgun@mail.ru

Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач-эндокринолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 2731-2400; irina_glinkina@rambler.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 6825-8417; walfad@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana B. Morgunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tanmorgun@mail.ru

Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; irina_glinkina@rambler.ru

Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; walfad@mail.ru

Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа и новые возможности управления сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа

Ю.Ш. Халимов, ORCID: 0000-0002-7755-7275, yushkha@gmail.com

Ю.Е. Рубцов✉, ORCID: 0000-0002-1865-4251, rubtsovyuri@yandex.ru

В.В. Салухов, ORCID: 0000-0003-1851-0941, vlasaluk@yandex.ru

П.В. Агафонов, ORCID: 0000-0003-4934-320X, agafonov23@yandex.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

В статье обсуждаются патофизиологические механизмы развития сосудистого старения как совокупности влияния на организм генетических, средовых, регуляторных, метаболических и других факторов, вызывающих биохимические, ферментативные и клеточные изменения артериального сосудистого русла. Дано определение концепциям раннего и здорового сосудистого старения в зависимости от соотношения биологического и хронологического возрастов сосудов. Подробно рассмотрена роль сахарного диабета в увеличении сосудистой жесткости, раннем сосудистом старении, а также прогрессировании атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Раскрываются подходы к многофакторному управлению сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) путем модификации образа жизни при помощи стратегии агрессивного лечения модификаторов атеросклероза, отказа от вредных привычек, соблюдения рекомендаций по диете, а также применения современных противодиабетических препаратов, обладающих органопротективными и вазопротективными эффектами. Подробно описан механизм реализации вазопротективных эффектов препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Приведены результаты завершившихся крупных рандомизированных исследований EMPA-REG Outcome и EMPA-REG BP наиболее изученного представителя группы иНГЛТ-2 – эмпаглифлозина. Показано, что за счет своих глюкозурических и натрийуретических эффектов, способности снижать массу тела и артериальное давление, улучшения метаболизма и биоэнергетики миокарда, уменьшения активности симпатической нервной системы, а также положительных эффектов в отношении жесткости сосудов иНГЛТ-2 являются препаратами выбора у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это позволяет широко использовать данную группу препаратов для управления сосудистым возрастом пациентов и предоставляет новую возможность в профилактике сосудистого старения при СД2.

Ключевые слова: сосудистое старение, сахарный диабет 2-го типа, сосудистая жесткость, ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа, эмпаглифлозин

Для цитирования: Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Салухов В.В., Агафонов П.В. Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа и новые возможности управления сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2021;(12):228–236. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhibitors of the sodium-glucose transporter type 2 and new possibilities for managing vascular age in patients with type 2 diabetes mellitus

Iurii Sh. Khalimov, ORCID: 0000-0002-7755-7275, yushkha@gmail.com

Yuri Ye. Rubtsov✉, ORCID: 0000-0002-1865-4251, rubtsovyuri@yandex.ru

Vladimir V. Salukhov, ORCID: 0000-0003-1851-0941, vlasaluk@yandex.ru

Pavel V. Agafonov, ORCID: 0000-0003-4934-320X, agafonov23@yandex.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The article discusses the pathophysiological mechanisms of the development of vascular aging as a combination of the influence on the body of genetic, environmental, regulatory, metabolic and other factors causing biochemical, enzymatic and cellular changes in the arterial vascular bed. The concept of “early vascular aging” and “healthy vascular aging” is defined depending on the ratio of the biological and chronological age of the vessels. The role of diabetes mellitus in increasing vascular stiffness, early vascular aging, as well as the progression of atherosclerotic cardiovascular diseases and their complications is considered in detail. Approaches to multifactorial management of vascular age in patients with type 2 diabetes (lifestyle modification with strategy of aggressive treatment of modifiers of atherosclerosis, rejection of bad habits, adherence to dietary recommendations and the use of modern organo- and vasoprotective antidiabetic drugs) are revealed. The mechanism of realization of vasoprotective effects of inhibitors of sodium-glucose transporter-2 (iNGLT-2) is described in detail. The results of completed large random-

ized trials EMPA-REG Outcome and EMPA-REG BP of the most studied representative of the IGLT-2 group, empagliflozin, are presented. It has been shown that due to their glucose and natriuretic effects, the ability to reduce body weight and blood pressure, improve myocardial metabolism and bioenergetics, decrease the activity of the sympathetic nervous system, as well as positive effects on vascular stiffness, NGLT-2 inhibitors are the drugs of choice in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases. This makes it possible to widely use this group of drugs for managing the vascular age of patients and represents a new opportunity in the prevention of vascular aging in T2DM.

Keywords: vascular aging, type 2 diabetes mellitus, arterial stiffness, SGLT-2 inhibitors, empagliflozin

For citation: Khalimov Iu.Sh., Rubtsov Yu.Ye., Salukhov V.V., Agafonov P.V. Inhibitors of the sodium-glucose transporter type 2 and new possibilities for managing vascular age in patients with type 2 diabetes mellitus *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):228–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Риск ССЗ у лиц с диабетом в два раза выше, чем у пациентов без него. По разным оценкам на долю диабета приходится до 10–12% всех сосудистых смертей [1, 2]. Пациенты с СД2 нередко имеют многочисленные факторы сердечно-сосудистого риска, что обуславливает необходимость многофакторного подхода к их контролю, включая контроль гликемии, артериального давления (АД) и массы тела [1]. Многочисленные исследования показали, что СД2 является независимым и важным фактором риска функционального и структурного повреждения артериальной стенки, приводящим к раннему возникновению и прогрессированию артериальной жесткости [2]. В основе механизма повышения артериальной жесткости лежит совокупность характерных для СД2 метаболических нарушений, таких как гипергликемия, избыток свободных жирных кислот и инсулинорезистентность. Это приводит к угнетению выработки оксида азота, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительному стрессу, хроническому воспалению и активации конечных продуктов гликирования белков, что реализуется в виде эндотелиальной дисфункции и пролиферации гладкомышечного слоя [3]. В связи с кальцификацией сосудов и накоплением коллагена происходит повышение артериальной жесткости [4], что объясняет повышенный риск сосудистых осложнений у пациентов с СД2. В качестве профилактических мер в отношении раннего сосудистого старения и развития ССЗ показана необходимость оптимизации образа жизни и минимизации влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, гиперлипидемия, СД2, курение и др. [5]. В последнее время в связи с применением в клинической практике новых классов сахароснижающих препаратов (в первую очередь ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа – иНГЛТ-2), появились новые возможности управления сосудистым возрастом у больных СД2. Ингибиторы НГЛТ-2 воздействуют не только на основные факторы риска кардиоваскулярных событий, но и обладают отчетливыми плеiotропными органопротективными и сосудистыми эффектами.

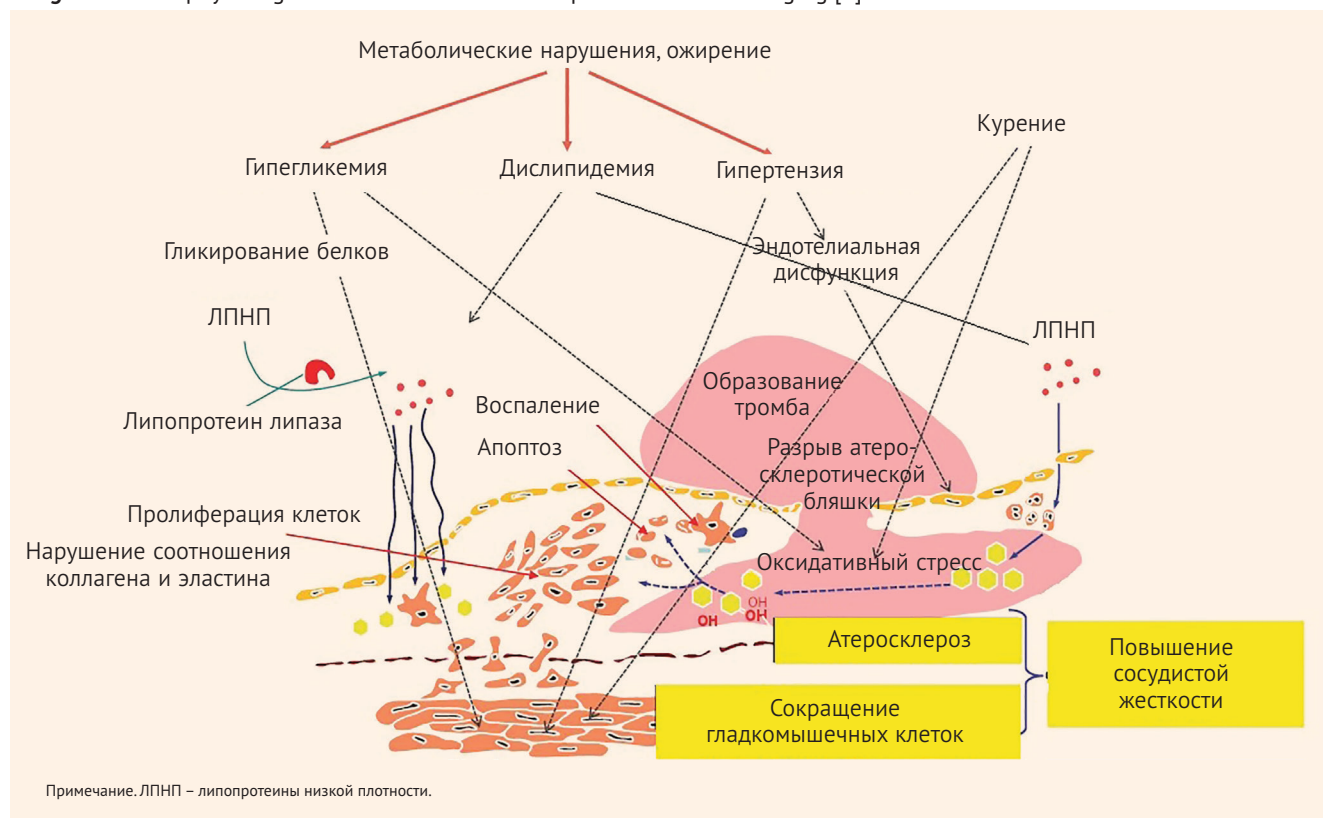
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

В настоящее время сосудистый возраст определяется совокупностью генетических, средовых, регуляторных, метаболических и других факторов. Понятие сосудистого возраста рассматривается в качестве основного проявления общего старения организма в виде постепенного процесса, включающего биохимические, ферментативные и клеточные изменения артериального сосудистого русла. В основе описанных изменений лежат молекулярные и клеточные механизмы, которые приводят к окислительному повреждению макромолекул и органелл, например митохондрий, а также образованию конечных продуктов гликирования белков, повреждению теломер, истощению сосудистых клеток-предшественников и накоплению стареющих эндотелиальных и гладкомышечных клеток. В конечном счете происходят дегенерация стенки и снижение эластичности артерий, что ухудшает сосудистую функцию и приводит к повреждению органов-мишеней, преимущественно сердца, мозга и почек (*рис. 1*) [4–8].

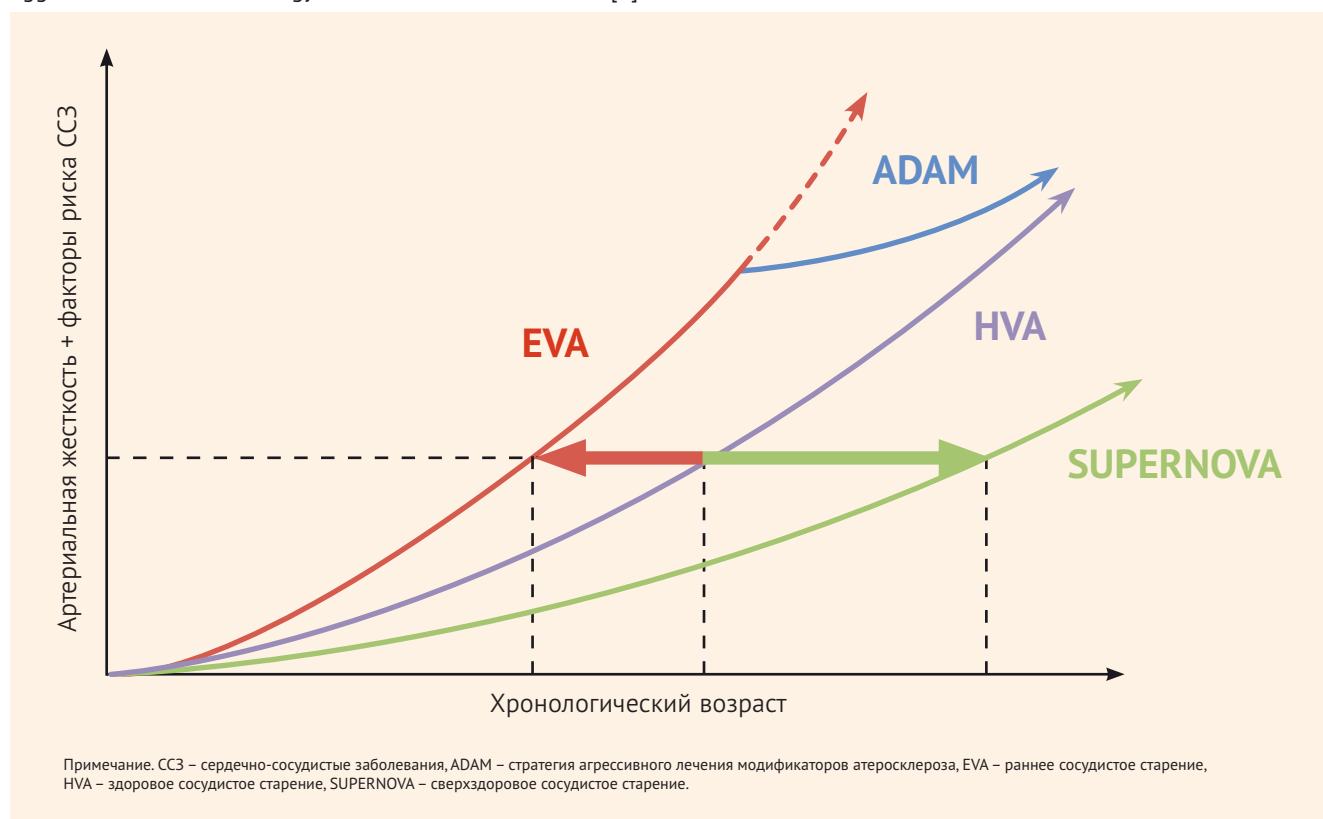
Наличие высокой межиндивидуальной вариабельности возраста начала развития сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности привело к разработке в 2008 г. P.M. Nilsson et al. концепции раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging – EVA), при котором биологический возраст сосудов опережает хронологический [3]. Альтернативой фенотипу EVA являются здоровое (нормальное) сосудистое старение (Healthy Vascular Aging – HVA), когда биологический и хронологический сосудистые возрасты соответствуют друг другу, или даже сверхздоровое (сверхнормальное) сосудистое старение (Super Normal Vascular Aging – SUPERNOVA), при котором биологический возраст сосудов отстает от хронологического. Наиболее показательными являются пациенты с синдромами преждевременного старения, факторами развития ССЗ и, напротив, долгожители, которые характеризуются замедленным биологическим старением. СД2, как и многие другие заболевания, является важным независимым фактором риска функционального и структурного повреждения артериальной стенки, способствуя ускорению биологического и сосудистого старения (*рис. 2*) [1, 3, 7].

Для оценки сосудистой жесткости в настоящее время наиболее часто определяемыми являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугмента-

- **Рисунок 1.** Патофизиологические механизмы и последствия сосудистого старения [4]
 ● **Figure 1.** Pathophysiological mechanisms and consequences of vascular aging [4]



- **Рисунок 2.** Варианты соотношения биологического и сосудистого возраста, возможности управления сосудистым возрастом человека с использованием стратегии агрессивного лечения модификаторов атеросклероза [3]
 ● **Figure 2.** Variants of the ratio of biological and vascular age, possibilities of management of human vascular age using aggressive treatment strategy of atherosclerosis modifiers [3]



ции и центральное аортальное давление. В большинстве исследований для измерения жесткости сосудов используют аортальную СРПВ, которая считается эталонным методом оценки артериальной ригидности. Проблема применения СРПВ связана с тем, что в момент оценки на данный показатель существенно влияет уровень АД, что снижает ценность показателя СРПВ без предварительной коррекции АД [9]. В связи с этим возникла потребность в объективизации оценки сосудистой жесткости без учета воздействия внешних факторов. Одной из таких методик стала оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), отражающего жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий и позволяющего нивелировать ограничения в связи с воздействием АД [10]. Высокая информативность параметра артериальной жесткости позволила включить его в клинические рекомендации ESC/ESH 2018 г. в качестве критерия повреждения органов-мишеней у лиц с АГ [11].

СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Известно, что основными факторами, влияющими на жесткость артерий и повреждение органов-мишеней, являются возраст и АД. Однако в последнее время появляется все большее количество исследований, которые свидетельствуют о наличии четкой связи между артериальной жесткостью и СД2, а также его осложнениями [12]. Показано, что увеличение артериальной жесткости преимущественно центральных артерий развивается уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе и определяется повреждающим действием таких факторов, как гипергликемия, глюкозотоксичность, конечные продукты гликирования белков, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, а также хроническое воспаление [12, 13]. Еще одним фактором, который оказывает негативное влияние на артериальную жесткость, является длительность СД2 [14]. В исследовании Hoorn Study показана положительная связь между уровнем гликированного гемоглобина и артериальной жесткостью независимо от наличия других сердечно-сосудистых факторов риска [15]. Среди механизмов, влияющих на сосудистую жесткость, показано решающее влияние хронической гипергликемии. Последняя вызывает ремоделирование артериальной стенки и снижение ее эластичности, опосредованное перекрестным связыванием коллагена, эластина и гликированных белков. В сочетании с окислительным стрессом, хроническим воспалением и пролиферацией гладкомышечных клеток это влияет на накопление депозитов коллагена в артериальной стенке и приводит к ее фиброзу [16]. Также отмечено, что кратковременная нормализация гликемического контроля не оказывает существенного воздействия на показатели эластичности артериальной стенки [17]. Помимо этого, у пациентов с СД2 показана значимая взаимосвязь раннего сосудистого старения и дисфункции жировой ткани [18–20]. Последние данные свидетельствуют о схожести негативного влияния эндотелиальной дисфункции, гипергли-

кемии и инсулинорезистентности на сосудистое старение, что способствует развитию и прогрессированию атеросклеротических ССЗ у пациентов с СД2 [21].

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ СОСУДИСТЫМ ВОЗРАСТОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Современные подходы к управлению сосудистым возрастом предполагают ранний строгий контроль основных факторов сосудистого риска, получивший название стратегии агрессивного лечения модификаторов атеросклероза – ADAM (Aggressive Decrease of Atherosclerosis Modifiers) (рис. 2) [22]. Применение данной стратегии особенно актуально для пациентов с СД2, подавляющее большинство которых относятся к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Помимо известных мер в виде отказа от курения и чрезмерного потребления алкоголя, замедлению биологического старения артерий способствуют низкокалорийное питание [2, 6, 23], ограничение потребления натрия с пищей [24–26] и регулярные аэробные физические нагрузки [27, 28]. Данные меры приводят к снижению массы тела, артериального давления, улучшают метаболический и воспалительный профили и должны использоваться в комплексной терапии всех без исключения больных СД2 [22]. К сожалению, положительное влияние поведенческих стратегий на продолжительность жизни ограничено слабой долгосрочной приверженностью этим привычкам. Таким образом, наиболее обоснованным методом управления сосудистым возрастом с практической точки зрения является фармакологическая коррекция, которая назначается в дополнение к модификации образа жизни.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования убедительно доказали возможность применения различных классов антигипертензивных и гиполлипидемических препаратов с целью влияния на сосудистую жесткость. Так, большинство препаратов для лечения АГ продемонстрировали положительное влияние на сосудистую жесткость у пациентов с АГ. Отмечается, что степень снижения АД имеет большее значение, чем используемый гипотензивный препарат. Вместе с тем препараты, снижающие активность РААС (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина), могут оказывать долгосрочные эффекты на структурные компоненты сосудистой стенки, что является преимуществом с точки зрения контроля сосудистого возраста [29].

Другим классом препаратов, позволяющим снизить СРПВ у лиц с АГ, ожирением и гиперхолестеринемией, являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), что показано по результатам более чем 150 клинических исследований [29, 30]. Это обстоятельство позволяет считать статины эффективным классом препаратов с точки зрения замедления сосудистого старения.

Вместе с тем данные об эффективности противодиабетических средств в отношении влияния на артериаль-

ную жесткость достаточно ограничены. По результатам немногочисленных исследований было показано, что традиционные классы гипогликемических препаратов (метформин, производные сульфонилмочевины, инсулин, тиазолидиндионы) не оказывают существенного влияния на показатели эластичности артериальной стенки [31–35]. Применение одного из более современных классов сахароснижающих препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – у больных с СД2 характеризуется выраженным ангиопротективным действием за счет прямых и опосредованных сосудистых, метаболических и гемодинамических эффектов на сосудистую стенку [36–39]. Вместе с тем, учитывая небольшое количество проведенных исследований по влиянию данного класса препаратов на сосудистую жесткость, требуется продолжение изучения данного вопроса.

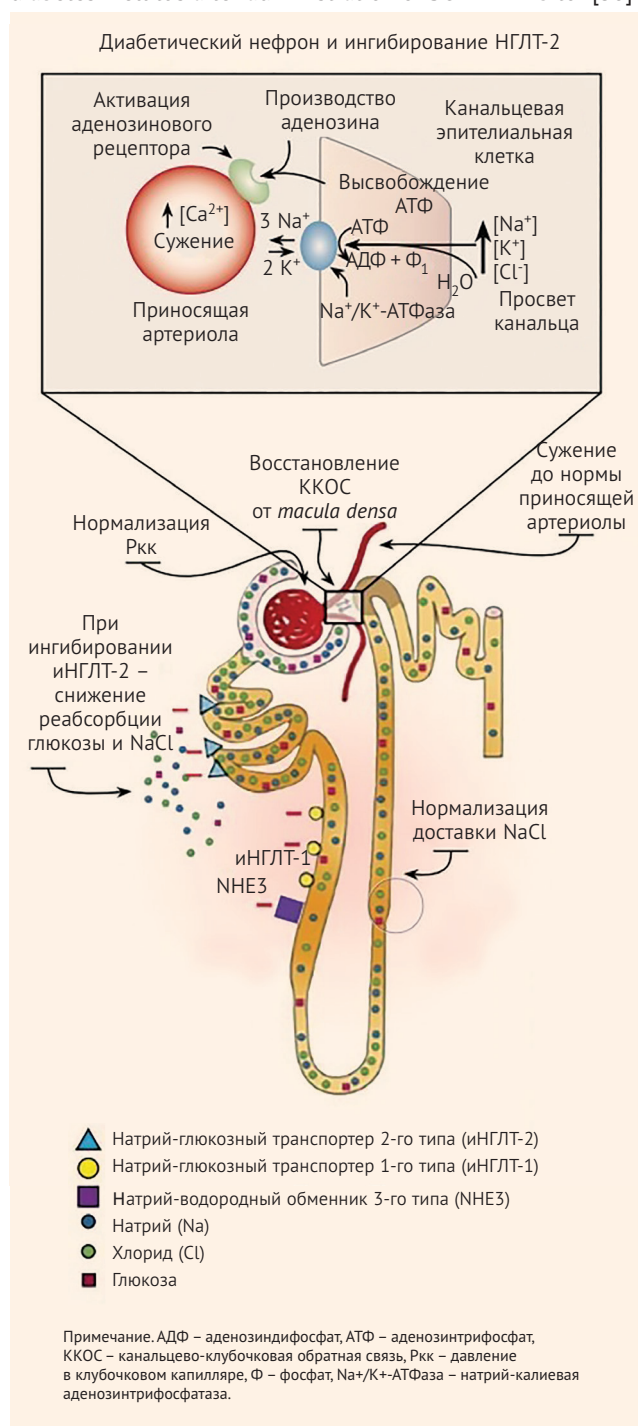
Накопленный в настоящее время опыт практического применения и данные клинических исследований показали, что препараты другого инновационного класса антидиабетических препаратов – иНГЛТ2 – помимо многочисленных метаболических и гемодинамических эффектов способны оказывать положительное влияние и на сосудистую жесткость.

Наиболее известный представитель этого класса пероральных сахароснижающих препаратов – эмпаглифлозин – был одобрен к применению в США и Европе, а также в Российской Федерации в 2014 г. Эмпаглифлозин является мощным обратимым наиболее селективным иНГЛТ-2 – основным переносчиком, принимающим участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Ингибирование НГЛТ-2 эмпаглифлозином вызывает уменьшение реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца, глюкозурию и последующее снижение гликемии. Общие эффекты эмпаглифлозина обусловлены развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. За сутки с мочой выводится около 60–90 г глюкозы, соответствующей примерно 300 ккал/сут, приводящей к изменению энергетического баланса у больных СД2 и способствующей снижению массы тела, подкожного и висцерального жира, что особенно важно у лиц с ожирением. Сопутствующая потеря воды по данным клинических исследований составляет около 350–400 мл, что соответствует дополнительным 1–2 мочеиспусканиям в сутки (рис. 3).

В ходе крупного рандомизированного исследования EMPA-REG OUTCOME при длительности наблюдения более трех лет проводилось сравнение эмпаглифлозина и плацебо в дополнение к стандартному лечению сахароснижающими и сердечно-сосудистыми препаратами у пациентов с СД2 высокого сердечно-сосудистого риска. В рамках исследования было рандомизировано 7 020 пациентов с СД2 и установленным сердечно-сосудистым заболеванием, которые получали 10 или 25 мг эмпаглифлозина или плацебо. Эмпаглифлозин снижал риск первичной конечной точки (МАСЕ) по сравнению с плацебо (10,5 против 12,1% соответственно; ОР 0,86; 95% ДИ: 0,74–0,99; $p = 0,04$). В результате исследования EMPA-REG Outcome также было показано, что эмпаглифлозин снижает риск госпитализации

при сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (4,1 против 2,7% соответственно; ОР 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85). Среди пациентов с сердечной недостаточностью лечение эмпаглифлозином привело к достижению более низкой частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (10,4 против 12,3% соответственно; ОР 0,75; 95% ДИ: 0,48–1,19) и летальных исходов от ССЗ (8,2 против 11,1% соответственно; ОР 0,71; 95% ДИ: 0,43–

● **Рисунок 3.** Гемодинамическая регуляция в нефроне при сахарном диабете после приема ингибитора НГЛТ2 [38]
● **Figure 3.** Hemodynamic regulation in the nephron in diabetes mellitus after administration of SGLT2 inhibitor [38]



1,16). Сердечно-сосудистые преимущества эмпаглифлозина были показаны во всех подгруппах пациентов [40].

Помимо описанных ранее гликемических эффектов эмпаглифлозина, в настоящее время установлено несколько дополнительных механизмов, которые обеспечивают клинические преимущества данного препарата при снижении кардиоваскулярного риска у больных с СД2. Такие механизмы включают снижение активности обмена Na^+/H^+ в миокарде независимо от влияния препарата на НГЛТ-2, улучшение метаболизма и биоэнергетики миокарда, уменьшение преднагрузки, связанной с активацией натрийуреза и умеренным диуретическим эффектом, снижение постнагрузки за счет нормализации артериального давления, уменьшение активности симпатической нервной системы, а также улучшение сосудистой функции, модуляция сердечного внеклеточного матрикса и снижение степени фибрирования миокарда [41]. К зависящим от ингибирования НГЛТ-2 эффектам относятся и опосредованное влияние на углеводный обмен, уменьшение дисфункции жировой ткани, образование конечных продуктов гликирования белков и их рецепторов. Это способствует подавлению окислительного стресса и воспаления, улучшению функции гладкомышечных клеток сосудов, а следовательно, может обеспечивать профилактику эндотелиальной дисфункции и сосудистой ригидности у пациентов с СД2 [6, 39, 42, 43].

Наряду с описанными метаболическими эффектами эмпаглифлозина существенную роль в профилактике сосудистого старения играют гемодинамические эффекты препарата. Так, на основании опубликованных в 2015 г. данных *post hoc* анализа III фазы исследования EMPA-REG BP, включавшего 3 300 больных, было показано, что применение эмпаглифлозина в течение 12 и 24 нед. приводило к снижению показателей систолического и диастолического АД в обеих дозовых когортах (10 мг и 25 мг 1 р/день) без увеличения частоты сердечных сокращений. Также отмечалось уменьшение пульсового давления и среднего артериального давления. Показано, что эмпаглифлозин эффективен в любом возрастном диапазоне, однако его эффекты могут отличаться с возрастом. Так, у молодых пациентов снижение АД может быть опосредовано воздействием на сопротивление мелких артерий, а у пожилых – преимущественным влиянием на крупные артерии [44].

В 2017 г. K. Striepe et al. опубликовали результаты специального исследования влияния эмпаглифлозина на сосудистую жесткость. По данным этого исследования с участием 71 больного с СД2 было показано, что лечение эмпаглифлозином в течение 6 нед. сопровождается снижением таких суррогатных показателей жесткости сосудов, как центральное систолическое артериальное давление, пульсовое давление, амплитуда прямой и обратной (или отраженной) пульсовой волны, которая не была ассоциирована с влиянием на исследуемые сердечно-сосудистые и метаболические параметры. Также отмечено уменьшение индекса аугментации у больных СД2 при применении эмпаглифлозина как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [45].

В российском исследовании 2020 г. с участием 120 пациентов с СД2 С.В. Недогода и др. показали сниже-

ние суррогатных показателей сосудистой жесткости (кфСРПВ, индекс аугментации, центральное систолическое артериальное давление, пульсовое давление) на фоне лечения эмпаглифлозином. Также отмечено преимущество эмпаглифлозина над ситаглиптином с точки зрения положительного влияния на эластичность сосудов [46]. Следует отметить, что снижение показателей сосудистой жесткости отмечалось и при применении других представителей класса ингибиторов НГЛТ-2: дапаглифлозина, канаглифлозина, тофоглифлозина, однако данные исследования включали небольшую выборку пациентов, поэтому полученные результаты требуют дополнительного подтверждения [6, 46–49].

Следовательно, результаты многих исследований сердечно-сосудистой безопасности и НГЛТ-2 подтвердили кардиоваскулярные и почечные преимущества препаратов данного класса. В соответствии с многочисленными региональными и международными клиническими рекомендациями и НГЛТ-2 в настоящее время рекомендуются пациентам с СД2 и подтвержденными ССЗ или категории высокого / очень высокого сердечно-сосудистого риска для предупреждения больших сердечно-сосудистых событий (класс I, уровень доказательности A), а эмпаглифлозин – также для снижения сердечно-сосудистой и общей летальности [36, 39]. С учетом наибольшей изученности и доказанного влияния как на частоту крупных сердечно-сосудистых событий, так и на смертность, эмпаглифлозин следует рассматривать как препарат приоритетного выбора для управления сосудистым возрастом у больных с СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возрастные изменения сосудов зависят не только от наследственных факторов, но и от образа жизни, окружающей среды и сопутствующих заболеваний. В настоящее время наиболее перспективными являются поведенческие подходы к управлению сосудистым возрастом. Вместе с тем в связи с ограниченной приверженностью пациентов регулярным физическим упражнениям, долгосрочным диетическим рекомендациям и другим изменениям образа жизни у больных СД2 необходимо использовать многофакторное управления сосудистым здоровьем, которое, наряду с модификацией образа жизни и коррекцией ведущих факторов сердечно-сосудистого риска, включает применение современных противодиабетических препаратов, обладающих органопротективными и вазопротективными эффектами. Применение таких фармакологических подходов позволяет замедлить процессы сосудистого старения, увеличить продолжительность и качество жизни больных с СД2. Спектр позитивных эффектов эмпаглифлозина в сочетании с наиболее изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для управления сосудистым старением у больных СД2. 

Поступила / Received 20.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021
Принята в печать / Accepted 28.03.2021

Список литературы

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2015;33(2):97–111. <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>.
2. Hamczyk M.R., Nevado R.M., Baretino A., Fuster V., Andrés V. Biological versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919–930. [https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.2020.75\(8\):919-930](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.2020.75(8):919-930).
3. Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S. (eds.). *Early vascular aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection*. Elsevier; 2015. 376 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-19168-4>.
4. Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., Galvan V., Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849–867. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>.
5. Крюков Е.В., Макеева Т.Г., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертензией. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(5):82–85. Режим доступа: https://sc.mil.ru/fmorf/military/archive/N_05%281%29.pdf.
6. Patoulas D., Papadopoulos C., Stavropoulos K., Zografou I., Doumas M., Karagiannis A. Prognostic Value of Arterial Stiffness Measurements in Cardiovascular Disease, Diabetes, and Its Complications: The Potential Role of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(4):562–571. <https://doi.org/10.1111/jch.13831>.
7. Nowak K., Rossman M., Chonchol M., Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018;71(3):389–402. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439>.
8. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чаплик А.Л., Саркисов К.А., Макеева Т.Г., Захарова Е.Г. Величины комплекса «интима-медиа» сонных артерий как отражение эволюции высокого нормального артериального давления. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(2):11–20. Режим доступа: <https://voenmed.ric.mil.ru/upload/site229/pS54kv4BSX.pdf>.
9. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D. et al. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>.
10. Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A Novel Blood Pressure-Independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101–107. <https://doi.org/10.5551/jat.13.101>.
11. 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: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
12. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K., Inaba M., Okuno Y., Miki T. et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):448–452. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.448>.
13. Henry R.M., Kostense P.J., Spijker A.M., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J. et al. Arterial Stiffness Increases with Deteriorating Glucose Tolerance Status: the Hoorn study. *Circulation*. 2003;107(16):2089–2095. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000006522.34933.FC>.
14. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M., Shoji T., Kanda H., Maekawa K. et al. Correlation between the Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Aortic Pulse-Wave Velocity in Patients with Type 2 Diabetes. Vessel Wall Properties in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1851–1857. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.11.1851>.
15. Van Sloten T.T., Henry R.M.A., Dekker J.M., Nijpels G., Unger T., Schram M.T. et al. Endothelial Dysfunction Plays a Key Role in Increasing Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes the Hoorn Study. *Hypertension*. 2014;64(6):1299–1305. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04221>.
16. Rahman S., Ismail A.A., Ismail S.B., Naing N.N., Rahman A.R. Early Manifestation of Macrovasculopathy in Newly Diagnosed Never Treated Type II Diabetic Patients with No Traditional CVD Risk Factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):253–258. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.12.010>.
17. Chang S., Kim J., Sohn T., Son H., Lee J. Effects of Glucose Control on Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: An Observational Study. *J Int Med Res*. 2018;46(1):284–292. <https://doi.org/10.1177/0300060517722697>.
18. Agnoletti D., Mansour A.S., Zhang Y., Protogerou A.D., Ouerdane S., Blacher J., Safar M.E. Clinical Interaction between Diabetes Duration and Aortic Stiffness in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Hum Hypertens*. 2017;31(3):189–194. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.58>.
19. Elias M.F., Crichton G.E., Dearborn P.J., Robbins M.A., Abhayaratna W.P. Aortic Stiffness and Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *J Hypertens*. 2013;31(8):1584–1592. <https://doi.org/10.1159/000479560>.
20. Loehr L.R., Meyer M.L., Poon A.K., Selvin E., Palta P., Tanaka H. et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated with Arterial Stiffness in Older Adults: the ARIC Study. *Am J Hypertens*. 2016;29(9):1038–1045. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw036>.
21. Teoh W.L., Price J.F., Williamson R.M., Payne R.A., Van Look L.A., Reynolds R.M. et al. Metabolic Parameters Associated with Arterial Stiffness in Older Adults with Type 2 Diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *J Hypertens*. 2013;31(5):1010–1017. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835f7ecf>.
22. Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular Aging: a Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3–10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114>.
23. Kraus W.E., Bhapkar M., Huffman K.M., Pieper C.F., Krupa Das S., Redman L.M. et al. 2 Years of Calorie Restriction and Cardiometabolic Risk (CALERIE): Exploratory Outcomes of a Multicentre, Phase 2, Randomised Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673–683. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30151-2).
24. Aburto N.J., Ziolkovska A., Hooper L., Elliott P., Cappuccino F.P., Meerpohl J.J. Effect of Lower Sodium Intake on Health: Systematic Review and Meta-Analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1326>.
25. Del G.R., Ceresa C., Gabutti S., Troiani C., Gabutti L. Arterial Stiffness and Central Hemodynamics Are Associated with Low Diurnal Urinary Sodium Excretion. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3289–3299. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S266246>.
26. Grillo A., Salvi L., Coruzzi P., Salvi P., Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019;11(9):1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>.
27. Hasegawa N., Fujie S., Horii N., Miyamoto-Mikami E., Tsuji K., Uchida M. et al. Effects of Different Exercise Modes on Arterial Stiffness and Nitric Oxide Synthesis. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(6):1177–1185. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000001567>.
28. Miyachi M. Effects of Resistance Training on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis. *Br J Sports Med*. 2013;47(6):393–396. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-090488>.
29. Fleg J.L., Aronow W.S., Frishman W.H. Cardiovascular Drug Therapy in the Elderly: Benefits and Challenges. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):13–28. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.162>.
30. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
31. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
32. Driessen J.H.M., de Vries F., van Onzenoort H.A.W., Schram M.T., van der Kallen C., Reesink K.D. et al. Metformin Use in Type 2 Diabetic Patients Is Not Associated with Lower Arterial Stiffness: the Maastricht Study. *J Hypertens*. 2019;37(2):365–371. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001892>.
33. Harashima K., Hayashi J., Miwa T., Tsunoda T. Long-Term Pioglitazone Therapy Improves Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism*. 2009;58(6):739–745. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.09.015>.
34. Koren S., Shemesh-Bar L., Tirosh A., Peleg R.K., Berman S., Hamad R.A. et al. The Effect of Sitagliptin versus Glimeclamide on Arterial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(7):561–567. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0296>.
35. Cosenso-Martin L.N., Giolito-Junior L.T., Fernandes L.A.B., Cesarino C.B., Nakazono M.A., Machado M.N. et al. Effect of Vildagliptin versus Glimeclamide on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Acta Diabetol*. 2018;55(12):1237–1245. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1204-1>.
36. Batzias K., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Siasos G., Bletsas E., Stampouloulou P.K. et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2018;1232583. <https://doi.org/10.1155/2018/1232583>.
37. Tuttolomondo A., Cirrincione A., Casuccio A., Del Cuore A., Daidone M., Di Chiara T. et al. Efficacy of Dulaglutide on Vascular Health Indexes in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01183-5>.
38. Alicic R., Neumiller J., Johnson E., Dieter B., Tuttle K. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2019;68(2):248–257. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0007>.
39. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):475–491. <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
40. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart Failure Outcomes with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® Trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–1534. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>.
41. Sharma A., Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2020;44(1):93–102. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.09.003>.

42. Bosch A., Ott C., Jung S., Striepe K., Karg M., Kannenkeril D. et al. How Does Empagliflozin Improve Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? Sub Analysis of a Clinical Trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0839-8>.
43. Iannantuoni F., Marañón A., Diaz-Morales N., Falcon R., Bañuls C., Abad-Jimenez Z. et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *J Clin Med.* 2019;8(11):1814. <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>.
44. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C., Crowe S., Woerle H., Broedl U. et al. Effects of Empagliflozin on Blood Pressure and Markers of Arterial Stiffness and Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180–1193. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>.
45. Striepe K., Jumar A., Ott C., Karg M., Schneider M., Kannenkeril D. et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2017;136(12):1167–1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529>.
46. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Санина Т.Н., Смирнова В.О., Полова Е.А. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3766. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3766>.
47. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Hieshima K., Yoshida A., Jinnouchi K. et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2018;57(15):2147–2156. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0701-17>.
48. Shigiyama F., Kumashiro N., Miyagi M., Ikehara K., Kanda E., Uchino H. et al. Effectiveness of Dapagliflozin on Vascular Endothelial Function and Glycemic Control in Patients with Early-Stage Type 2 Diabetes Mellitus: DEFENCE Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0564-0>.
49. Katakami N., Mita T., Yoshii H., Shiraiwa T., Yasuda T., Okada Y. et al. Tofogliflozin Does Not Delay Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Comparative Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):110. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01079-4>.

References

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2015;33(2):97–111. <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>.
2. Hamczyk M.R., Nevado R.M., Barettino A., Fuster V., Andrés V. Biological versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(8):919–930. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.058>.
3. Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S. (eds.). *Early vascular aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection.* Elsevier; 2015. 376 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-19168-4>.
4. Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., Galvan V., Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res.* 2018;123(7):849–867. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>.
5. Kryukov E.V., Makeeva T.G., Potekhin N.P., Fursov A.N. Prevention of Vascular Wall Remodeling in Individuals with Prehypertension. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = The Military Medical Journal.* 2020;341(5):82–85. (In Russ) Available at: https://sc.mil.ru/files/morf/military/archive/N_05%281%29.pdf.
6. Patoulis D., Papadopoulos C., Stavropoulos K., Zografou I., Doumas M., Karagiannis A. Prognostic Value of Arterial Stiffness Measurements in Cardiovascular Disease, Diabetes, and Its Complications: The Potential Role of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):562–571. <https://doi.org/10.1111/jch.13831>.
7. Nowak K., Rossman M., Chonchol M., Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension.* 2018;71(3):389–402. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439>.
8. Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N., Chaplyuk A.L., Sarkisov K.A., Makeeva T.G., Zakharova E.G. Values of the "Intima-Media" Complex of Carotid Arteries as a Reflection of the Evolution of High Normal Blood Pressure. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = The Military Medical Journal.* 2018;339(2):11–20. (In Russ.) Available at: <https://voenmed.ric.mil.ru/upload/site229/p554kv4B5X.pdf>.
9. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D. et al. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl1254>.
10. Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A Novel Blood Pressure-Independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(2):101–107. <https://doi.org/10.5551/jat.13.101>.
11. 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: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
12. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K., Inaba M., Okuno Y., Miki T. et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(2):448–452. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.448>.
13. Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J. et al. Arterial Stiffness Increases with Deteriorating Glucose Tolerance Status: the Hoorn study. *Circulation.* 2003;107(16):2089–2095. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065222.34933.FC>.
14. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M., Shoji T., Kanda H., Maekawa K. et al. Correlation between the Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Aortic Pulse-Wave Velocity in Patients with Type 2 Diabetes. Vessel Wall Properties in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(11):1851–1857. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.11.1851>.
15. Van Sloten T.T., Henry R.M.A., Dekker J.M., Nijpels G., Unger T., Schram M.T. et al. Endothelial Dysfunction Plays a Key Role in Increasing Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension.* 2014;64(6):1299–1305. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04221>.
16. Rahman S., Ismail A.A., Ismail S.B., Naing N.N., Rahman A.R. Early Manifestation of Macrovascular Pathology in Newly Diagnosed Never Treated Type II Diabetic Patients with No Traditional CVD Risk Factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(2):253–258. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.12.010>.
17. Chang S., Kim J., Sohn T., Son H., Lee J. Effects of Glucose Control on Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: An Observational Study. *J Int Med Res.* 2018;46(1):284–292. <https://doi.org/10.1177/0300060517722697>.
18. Agnoletti D., Mansour A.S., Zhang Y., Proterogerou A.D., Ouerdane S., Blacher J., Safar M.E. Clinical Interaction between Diabetes Duration and Aortic Stiffness in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Hum Hypertens.* 2017;31(3):189–194. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.58>.
19. Elias M.F., Crichton G.E., Dearborn P.J., Robbins M.A., Abhayaratna W.P. Aortic Stiffness and Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *J Hypertens.* 2013;31(8):1584–1592. <https://doi.org/10.1159/000479560>.
20. Loehr L.R., Meyer M.L., Poon A.K., Selvin E., Palta P., Tanaka H. et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated with Arterial Stiffness in Older Adults: the ARIC Study. *Am J Hypertens.* 2016;29(9):1038–1045. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw036>.
21. Teoh W.L., Price J.F., Williamson R.M., Payne R.A., Van Look L.A., Reynolds R.M. et al. Metabolic Parameters Associated with Arterial Stiffness in Older Adults with Type 2 Diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *J Hypertens.* 2013;31(5):1010–1017. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835f7ecf>.
22. Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension.* 2009;54(1):3–10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114>.
23. Kraus W.E., Bhapkar M., Huffman K.M., Pieper C.F., Krupa Das S., Redman L.M. et al. 2 Years of Calorie Restriction and Cardiometabolic Risk (CALERIE): Exploratory Outcomes of a Multicentre, Phase 2, Randomised Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):673–683. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30151-2).
24. Aburto NJ, Ziolkovska A., Hooper L., Elliott P., Cappuccino F.P., Meerpohl J.J. Effect of Lower Sodium Intake on Health: Systematic Review and Meta-Analyses. *BMJ.* 2013;346:f1326. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1326>.
25. Del G.R., Ceresa C., Gabutti S., Troiani C., Gabutti L. Arterial Stiffness and Central Hemodynamics Are Associated with Low Diurnal Urinary Sodium Excretion. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3289–3299. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S266246>.
26. Grillo A., Salvi L., Coruzzi P., Salvi P., Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients.* 2019;11(9):1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>.
27. Hasegawa N., Fujie S., Horii N., Miyamoto-Mikami E., Tsuji K., Uchida M. et al. Effects of Different Exercise Modes on Arterial Stiffness and Nitric Oxide Synthesis. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(6):1177–1185. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001567>.
28. Miyachi M. Effects of Resistance Training on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis. *Br J Sports Med.* 2013;47(6):393–396. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-090488>.
29. Fleg J.L., Aronow W.S., Frishman W.H. Cardiovascular Drug Therapy in the Elderly: Benefits and Challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):13–28. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.162>.

30. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
31. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
32. Driessen J.H.M., de Vries F., van Onzenoort H.A.W., Schram M.T., van der Kallen C., Reesink K.D. et al. Metformin Use in Type 2 Diabetic Patients Is Not Associated with Lower Arterial Stiffness: the Maastricht Study. *J Hypertens*. 2019;37(2):365–371. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001892>.
33. Harashima K., Hayashi J., Miwa T., Tsunoda T. Long-Term Pioglitazone Therapy Improves Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism*. 2009;58(6):739–745. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.09.015>.
34. Koren S., Shemesh-Bar L., Tirosh A., Peleg R.K., Berman S., Hamad R.A. et al. The Effect of Sitagliptin versus Glibenclamide on Arterial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(7):561–567. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0296>.
35. Cosenso-Martin L.N., Giolli-Júnior L.T., Fernandes L.A.B., Cesarino C.B., Nakazono M.A., Machado M.N. et al. Effect of Vildagliptin versus Glibenclamide on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Acta Diabetol*. 2018;55(12):1237–1245. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1204-1>.
36. Batzias K., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Siasos G., Bletsas E., Stampoulou P.K. et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2018;1232583. <https://doi.org/10.1155/2018/1232583>.
37. Tuttolomondo A., Cirrincione A., Casuccio A., Del Cuore A., Daidone M., Di Chiara T. et al. Efficacy of Dulaglutide on Vascular Health Indexes in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01183-5>.
38. Alicic R., Neumiller J., Johnson E., Dieter B., Tuttle K. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2019;68(2):248–257. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0007>.
39. Salukhov V.V., Khalimov Yu.S., Shustov S.B., Popov S.I. SGLT2 Inhibitors and Kidneys: Mechanisms and Main Effects in Diabetes Mellitus Patients. *Sakhamy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):475–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
40. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart Failure Outcomes with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® Trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–1534. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>.
41. Sharma A., Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2020;44(1):93–102. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.09.003>.
42. Bosch A., Ott C., Jung S., Striepe K., Karg M., Kannenkeril D. et al. How Does Empagliflozin Improve Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? Sub Analysis of a Clinical Trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0839-8>.
43. Iannantuoni F., Marañón A., Díaz-Morales N., Falcon R., Bañuls C., Abad-Jimenez Z. et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *J Clin Med*. 2019;8(11):1814. <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>.
44. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C., Crowe S., Woerle H., Broedl U. et al. Effects of Empagliflozin on Blood Pressure and Markers of Arterial Stiffness and Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180–1193. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>.
45. Striepe K., Jumar A., Ott C., Karg M., Schneider M., Kannenkeril D. et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;136(12):1167–1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529>.
46. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Sanina T.N., Smirnova V.O., Popova E.A. The Effect of Various Classes of Glucose-Lowering Medications on the Blood Vessel Elasticity in Patients with Type 2 Diabetes. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3766. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3766>.
47. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Hieshima K., Yoshida A., Jinnouchi K. et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2018;57(15):2147–2156. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0701-17>.
48. Shigiyama F., Kumashiro N., Miyagi M., Ikehara K., Kanda E., Uchino H. et al. Effectiveness of Dapagliflozin on Vascular Endothelial Function and Glycemic Control in Patients with Early-Stage Type 2 Diabetes Mellitus: DEFENCE Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0564-0>.
49. Katakami N., Mita T., Yoshii H., Shiraiwa T., Yasuda T., Okada Y. et al. Tofogliflozin Does Not Delay Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Comparative Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):110. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01079-4>.

Информация об авторах:

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; yushkha@gmail.com

Рубцов Юрий Евгеньевич, к.м.н., преподаватель кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; rubtsovyuri@yandex.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Агафонов Павел Владимирович, к.м.н., докторант кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; agafonov23@yandex.ru

Information about the authors:

Iurii Sh. Khalimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; yushkha@gmail.com

Yuri Ye. Rubtsov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; rubtsovyuri@yandex.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Pavel V. Agafonov, Cand. Sci. (Med.), Doctoral Student of the Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; agafonov23@yandex.ru

Гликемический контроль – важный инструмент в профилактике сердечно-сосудистого старения у больных сахарным диабетом

О.А. Шацкая[✉], ORCID: 0000-0003-1831-8052, shatskaya@bk.ru

И.З. Бондаренко, ORCID: 0000-0002-5178-6029, iz_bondarenko@mail.ru

С.С. Кухаренко, ORCID: 0000-0003-1926-0091, sveta_kukharenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД), который характеризуется развитием сосудистых осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов. Старение организма неизбежно ведет к возникновению возрастзависимых заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистой системы, и повышает риск смерти. Метаболические и структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, возникающие при СД, имеют общие со старением организма патофизиологические механизмы. Для больных СД, особенно в условиях стойкой гипергликемии, характерны изменение метаболизма в миокарде, усиление окислительного стресса, возникновение структурно-функциональных изменений, нарушение микроциркуляции с последующим развитием диастолической и систолической дисфункций сердца, атеросклероза, клинически значимой сердечной недостаточности. Хроническая гипергликемия может ускорять процессы старения и иметь решающее значение в возникновении и прогнозе кардиоваскулярных событий у больных СД. Достижение и поддержание целевых показателей гликемии позволяют снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД. Оптимальный гликемический контроль включает определение уровня гликированного гемоглобина, непрерывное мониторирование гликемии, флеш-мониторинг глюкозы и самоконтроль гликемии при помощи глюкометра. Усовершенствованные модели глюкометров, оснащенные рядом дополнительных функций, позволяют проводить структурированный самоконтроль гликемии, анализировать полученные данные и проводить своевременную коррекцию терапии, активно вовлекать пациентов в процесс управления СД, что значительно повысит эффективность управления заболеванием, позволит снизить риск осложнений у пациентов и улучшить качество жизни.

Ключевые слова: гипергликемия, клеточное старение, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, сосудистые осложнения, самоконтроль, глюкометр

Для цитирования: Шацкая О.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С. Гликемический контроль – важный инструмент в профилактике сердечно-сосудистого старения у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2021;(12):238–244. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-238-244>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glycemic control as an important tool in the prevention of cardiovascular aging in patients with diabetes mellitus

Olga A. Shatskaya[✉], ORCID: 0000-0003-1831-8052, shatskaya@bk.ru

Irina Z. Bondarenko, ORCID: 0000-0002-5178-6029, iz_bondarenko@mail.ru

Svetlana S. Kukharenko, ORCID: 0000-0003-1926-0091, sveta_kukharenko@mail.ru

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

In recent decades, there has been a significant increase in the incidence and prevalence of diabetes mellitus. Diabetes mellitus is characterized by the development of vascular complications leading to early disability and a decrease in the life expectancy of patients. Aging of the body inevitably leads to the occurrence of age-related diseases, including the cardiovascular system, and increases the risk of death. Metabolic and structural and functional disorders of the cardiovascular system arising in diabetes mellitus have common pathophysiological mechanisms with aging of the body. Chronic hyperglycemia can accelerate the aging process and play a decisive role in the occurrence and prognosis of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. Achieving target glycemic values is an important step towards preventing vascular complications in patients with diabetes mellitus. Improved models of glucometers, equipped with a number of additional functions, allow for structured self-control of glycemia, analyze the data obtained and carry out timely correction of therapy, actively involve patients in the process of diabetes management, which will significantly increase the efficiency of disease management, reduce the risk of complications in patients and improve the quality of life.

Keywords: hyperglycemia, cellular senescence, endothelial dysfunction, oxidative stress, vascular complications, self-control, blood glucose meter

For citation: Shatskaya O.A., Bondarenko I.Z., Kukharensko S.S. Glycemic control as an important tool in the prevention of cardiovascular aging in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):238–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-238-244>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД). По данным Международной федерации диабета в 2017 г. в мире зарегистрирован 451 млн больных СД, а к 2045 г. их число достигнет 693 млн чел. [1]. СД характеризуется развитием сосудистых осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов. Кардиоваскулярная патология является основной причиной смертности у данной категории больных [2]. Например, у мужчины 60 лет с СД ожидаемая продолжительность жизни на 6 лет меньше, чем у мужчины того же возраста без СД, а при наличии инфаркта миокарда в анамнезе у пациента с СД того же возраста – на 12 лет меньше [3]. Сердечная недостаточность занимает первое место в структуре кардиоваскулярной смертности, и риск ее развития у больных СД – в 2–8 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [4–8]. Кроме того, повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% связано с увеличением риска сердечной недостаточности (СН) на 8% независимо от возраста, индекса массы тела, артериального давления и наличия ишемической болезни сердца (ИБС), а снижение уровня HbA1c на 1% снижает риск СН и неблагоприятных исходов на 16% [9].

Старение неизбежно ведет к возникновению возраст-зависимых заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистой системы, и повышает риск смерти [10, 11]. Воспаление, окислительный стресс и снижение продукции оксида азота – три основных фактора, вызывающие повреждение ДНК клеток и формирование ассоциированного со старением секреторного фенотипа (Senescence Associated Secretory Phenotype – SASP). При этом старые (сенесцентные) клетки находятся в состоянии остановки клеточного цикла, т. е. они не делятся и не обновляются, но остаются метаболически активными за счет продукции и секреции провоспалительных цитокинов, тем самым поддерживая патологический процесс [4]. Это является причиной возникновения изменений в системе кровообращения, ведущих к атеросклерозу и сердечной недостаточности.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СТАРЕНИЯ

Метаболические и структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, возникающие при СД, имеют общие со старением организма патофизиологические механизмы [12].

Под влиянием гипергликемии и инсулинорезистентности нарушается энергетический метаболизм в кардиомиоцитах, снижается скорость окисления глюкозы, и основным путем получения энергии становится β -окисление жирных кислот (ЖК). В результате повышается концентрация триглицеридов, свободных ЖК и их метаболитов в кардиомиоцитах с развитием липотоксичности и повреждением клеточных мембран и ферментных систем клеток миокарда [13–15].

Гипергликемия сопровождается повышенной продукцией активных форм кислорода, снижением активности антиоксидантных систем и увеличением окислительного стресса, что вызывает апоптоз кардиомиоцитов, структурную перестройку внеклеточного матрикса и повреждение эндотелиальных клеток сосудистого русла [16, 17].

За счет подавления гликолиза и снижения образования АТФ могут изменяться работа ионных насосов и активность ферментов саркоплазматического ретикула, что ведет к повышению концентрации кальция в цитозоле, нарушению процесса релаксации сердечной мышцы, возникновению диастолической дисфункции, нарушению микроциркуляции и повреждению клеток миокарда [18–21].

Дисфункция митохондрий играет ключевую роль в развитии диабетической кардиомиопатии и считается важной причиной клеточного старения. Ухудшение метаболической гибкости за счет снижения биодоступности глюкозы сопровождается повышенной продукцией АФК и усилением окислительного стресса, что приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, снижению выработки АТФ в митохондриях. Эффективность использования АТФ, полученной при окислении вещества, характеризуется коэффициентом Р/О – отношением количества неорганического фосфата, включенного в молекулу АТФ АТФ-синтазой, к количеству атомов кислорода, включенного в молекулу H_2O , при переносе одной пары электронов по дыхательной цепи. Для ЖК коэффициент Р/О равен 2,3, а для глюкозы – 2,58, при этом на окисление 1 моля свободных ЖК расходуется большее количество кислорода, чем на окисление 1 моля глюкозы. Таким образом, энергетический метаболизм в миокарде у больных СД сопровождается повышенным потреблением кислорода и при увеличении нагрузки может приводить к истощению ресурсов кардиомиоцитов и нарушению функции сердца [22–26].

При хронической гипергликемии активно протекают процессы гликирования белков, сопровождающиеся увеличением образования конечных продуктов гликозилирования (КПГ). КПГ, связываясь со своими рецепторами, рас-

положенными в эндотелии сосудов и кардиомиоцитах, инициируют каскад реакций, которые приводят к окислительному стрессу, стимулируют синтез воспалительных цитокинов и экспрессию генов белков, обладающих проатерогенными свойствами и способствующих повреждению сосудов и миокарда. Эти процессы реализуются за счет активации Янус-киназы (Janus kinase) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [27]. КПГ ковалентно связываются с белками саркоплазматического ретикулаума в миокарде, нарушают его структуру и функцию с развитием фиброза и диастолической дисфункции [28, 29].

Регуляция сосудистого тонуса обеспечивается продукцией эндотелиальными клетками сосудорасширяющих и сосудосуживающих веществ. Оксид азота является основным вазодилататором и синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Кроме того, оксид азота оказывает антиоксидантное, противовоспалительное, антиагрегантное и антитромботическое действия, а также ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Нарушение баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая считается начальным этапом в развитии атеросклероза [30]. Причинами снижения биодоступности оксида азота при СД являются подавление активности eNOS под влиянием КПГ, снижение доступности L-аргинина для eNOS вследствие повышенной активности и экспрессии эндотелиальной аргиназы I, ускоренная инактивация NO АФК, нарушение связи между eNOS и L-аргинином или тетрагидробиоптеринем (BH4), который является кофактором эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к образованию O_2 и H_2O_2 вместо NO [31, 32]. В настоящее время все больше появляется данных о роли эндотелиальной дисфункции коронарного микрососудистого русла в возникновении диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и рестриктивного типа ремоделирования ЛЖ, а также СН с сохраненной фракцией выброса, что характерно для больных СД [33].

Эндотелиальная дисфункция ведет к повышению агрегации тромбоцитов, сосудистой проницаемости, экспрессии адгезивных молекул, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, что повышает риск возникновения атеросклероза и тромбоза. В результате нарушаются кровоснабжение миокарда и его функция [2].

Хроническое воспаление является одним из патофизиологических признаков атеросклероза. Сенецентные клетки секретируют ряд провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), ФНО- α , молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM 1). В ответ на повышенный уровень цитокинов происходит активация внутриклеточного сигнального пути NF- κ B, который стимулирует секрецию множества факторов ангиогенеза, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, участвует в повреждении структурных белков межклеточного матрикса и развитии эндотелиальной дисфункции, являющейся ключевым звеном в патогенезе атеросклероза [34, 35]. При СД гипер-

гликемия и наличие циркулирующих окисленных липопротеинов низкой плотности инициируют начальный этап атеросклеротического поражения артерий, при этом моноциты и формирующиеся из них макрофаги являются источниками медиаторов воспаления.

Таким образом, для больных СД, особенно в условиях стойкой гипергликемии, характерно изменение метаболизма в миокарде, усиление окислительного стресса, возникновение структурно-функциональных изменений, нарушение микроциркуляции с последующим развитием диастолической и систолической дисфункций сердца, атеросклероза, клинически значимой сердечной недостаточности.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ

Достижение и поддержание целевых показателей гликемии позволяют снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД [36–38]. Оптимальный гликемический контроль включает определение уровня гликированного гемоглобина, непрерывное мониторирование гликемии, флеш-мониторинг глюкозы и самоконтроль гликемии при помощи глюкометра.

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019), индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ACC3) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 1) [39].

Уровень гликированного гемоглобина дает представление только о среднем значении гликемии в течение последних 3 мес. и не позволяет разработать стратегию лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента и его образа жизни. Для большей информативности и возможности анализа данных гликемического профиля оптимально использовать самоконтроль гликемии при помощи глюкометра. Данный метод позволяет оценить не только эффективность проводимой сахароснижающей терапии, но и вариабельность гликемии в течение суток, наличие и частоту эпизодов гипогликемии, влияние физической активности и питания пациента на уровень глюкозы в крови. Соответствие целевых значений препрандиального и постпрандиального уровней глюкозы плазмы целевым уровням гликированного гемоглобина представлено в табл. 2 [39].

ЧАСТОТА КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

Частота измерений гликемии зависит от вида проводимой сахароснижающей терапии. В дебюте заболевания для подбора оптимальной терапии гликемический контроль проводится не менее 4 раз в сутки. В дальнейшем самоконтроль гликемии проводится в зависимости от вида сахароснижающей терапии: на интенсифицированной инсулинотерапии – не менее 4 раз в сутки; на пероральной сахароснижающей терапии и (или) агонистах рецепторов ГПП-1 и (или) базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль

- **Таблица 1.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по гликированному гемоглобину
- **Table 1.** Algorithm for individualizing HbA1c therapy targets

Клинические характеристики / риск	Пациенты					
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и (или) деменции	Старческая астения и (или) деменция	Завершающий этап жизни
Нет АССЗ и (или) риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и (или) риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

Примечание. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

- **Таблица 2.** Соответствие целевых значений препрандиального и постпрандиального уровней глюкозы плазмы целевым уровням гликированного гемоглобина
- **Table 2.** Alignment of target preprandial and postprandial plasma glucose levels and target HbA1c levels

Гликированный гемоглобин, %	Глюкоза плазмы натощак / перед едой / на ночь / ночью, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0
< 8,5	< 8,5	< 12,0

(не менее 4 раз в сутки) в неделю; на готовых смесях инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; на диетотерапии – не менее 1 раза в неделю в разное время суток. Дополнительный контроль гликемии необходимо проводить в ситуациях, связанных с повышенным риском гипогликемии, например, перед физической

нагрузкой и после нее, после купирования гипогликемии, при острых состояниях и обострении хронических заболеваний, которые могут сопровождаться гипергликемией, в ситуациях, требующих повышенной концентрации внимания, например, при вождении автомобиля [39].

Важно не только проводить гликемический контроль, но и анализировать полученные данные. Для этого необходимо вести дневник самоконтроля гликемии с внесением дополнительной информации о различных аспектах жизни. Многие пациенты ограничиваются только определением уровня глюкозы крови по глюкометру, так как не понимают, что визуальный структурированный анализ данных является необходимым инструментом для достижения адекватного гликемического контроля и профилактики осложнений СД. Кроме того, нежелание вести дневник самоконтроля часто объясняется пациентами нехваткой времени и неумением проводить интерпретацию полученных сведений [40, 41].

В настоящее время для самоконтроля уровня глюкозы крови доступны усовершенствованные модели глюкометров, оснащенные рядом дополнительных функций. Одним из таких глюкометров является Contour Plus One (Контур Плюс Уан), предназначенный для использования с приложением Contour Diabetes (Контур Диабитис) (рис. 1).

- **Рисунок 1.** Умная система Контур Плюс Уан с приложением Контур Диабитис
- **Figure 1.** Smart system of Contour Plus One and Contour Diabetes App



Точность глюкометров должна соответствовать требованиям международного стандарта ISO 15197:2013. Согласно данному документу более 95% результатов определения глюкозы крови с помощью глюкометра должны быть в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л для уровня глюкозы крови $< 5,6$ ммоль/л и $\pm 15\%$ для уровней глюкозы крови $\geq 5,6$ ммоль/л от результатов измерения эталонным лабораторным методом [42]. По данным проведенных лабораторных исследований результаты измерения глюкозы в крови с помощью глюкометра Контур Плюс Уан не только отличаются высокой точностью, но и превосходят минимальные требования стандарта ISO 15197:2013 [43]. Отсутствие процедуры кодирования, а также использование специальной мультиимпульсной технологии, исключающей влияние компонентов крови и лекарственных средств на результат измерения, обеспечивают удобство применения глюкометра Контур Плюс Уан и минимизируют вероятность ошибки во время измерения гликемии.

Функция «Умная подсветка» (smartLIGHT) мгновенно сообщает, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах, выше или ниже диапазона целевого значения. Цветовой индикатор горит тремя цветами по принципу светофора: красный – при гипогликемии, желтый – при гипергликемии, зеленый – при целевом диапазоне (рис. 2). Настройка индивидуальных целевых значений в приложении Contour Diabetes и получение обратной связи с помощью цветовой индикации позволяют пациенту мгновенно оценить полученную информацию о гликемии и своевременно предпринять необходи-

● **Рисунок 2.** Функция «Умная подсветка» глюкометра Контур Плюс Уан

● **Figure 2.** Smart light feature of the Contour Plus One blood glucose meter



● **Рисунок 3.** Технология «Второй шанс» глюкометра Контур Плюс Уан

● **Figure 3.** Second-Chance Sampling technology of the Contour Plus One blood glucose meter



мые действия. Также имеется подсветка экрана и порта для установки тест-полосок, что очень важно при плохом освещении.

Настройка критически высоких и критически низких значений и своевременное оповещение помогают вовремя заметить, когда результаты глюкозы крови значительно выше или ниже нормы. Немедленные уведомления повышают мотивацию к действию и реагирование на ситуацию.

Также можно включить напоминания в своем дневнике о том, что необходимо измерить уровень глюкозы или посетить врача.

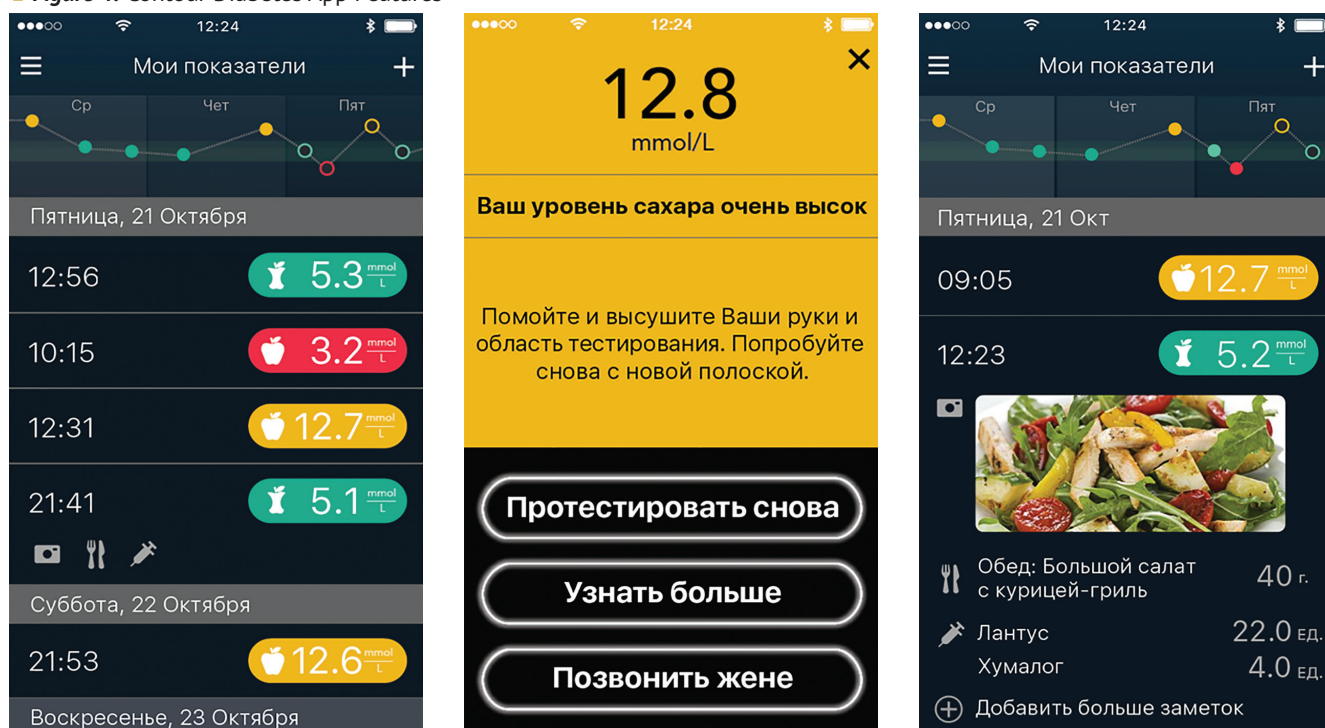
В некоторых глюкометрах при недостаточном количестве крови для проведения анализа прибор может выдать сообщение об ошибке, и придется использовать новую тест-полоску. В глюкометре Контур Плюс Уан технология «Второй шанс» позволяет повторно в течение 60 сек измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же тест-полоски, если первого образца крови оказалось недостаточно. Это помогает избежать дополнительного прокола, при этом точность определения гликемии будет такой же высокой, что очень важно пациентам для принятия правильных решений (рис. 3).

Приложение Contour Diabetes напрямую регистрирует данные с глюкометра Контур Плюс Уан, используя технологию Bluetooth, что позволяет в автоматическом режиме сохранить до 800 результатов измерений уровня глюкозы в крови между синхронизациями без потери данных, вносить информацию о питании, количестве «хлебных единиц», физической активности, медикаментозной терапии, добавлять фотографии, примечания или голосовые заметки, чтобы описать условия, в которых получены результаты измерений (рис. 4).

В отличие от рукописного дневника, приложение Contour Diabetes позволяет создать персонализированные тренды уровня глюкозы в крови, отчеты в виде диа-

● **Рисунок 4.** Функции приложения Contour Diabetes

● **Figure 4.** Contour Diabetes App Features



грамм за определенный период времени, отдельно формируются диаграммы для результатов до и после еды. В виде таблиц представлены данные о количестве измерений гликемии в течение суток, средних показателях глюкозы крови до и после еды, вариативности гликемии в течение суток. Полученная информация дает возможность пациенту и врачу лучше понять, как различные аспекты образа жизни влияют на гликемию, и скорректировать проводимую терапию. Таким образом, приложение помогает структурировать и анализировать полученную информацию, активно вовлекать пациента в процесс лечения и повышать эффективность управления СД.

Функция удаленного контроля дает возможность дистанционно просматривать данные гликемии, что очень важно, например, для родителей, которые следят за здо-

ровьем ребенка, а также пригодится пожилым пациентам с СД, нуждающимся в помощи родственников для управления заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование глюкометра Контур Плюс Уан с мобильным приложением Contour Diabetes позволяет оптимизировать управление СД, эффективно достигать и поддерживать адекватный гликемический контроль, тем самым проводить профилактику сердечно-сосудистых осложнений и продлевать жизнь пациентам.

Поступила / Received 28.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2021
Принята в печать / Accepted 17.07.2021

Список литературы / References

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
2. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M., Sourij H., Houser S.R., Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol.* 2018;9:1514. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01514>.
3. Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D., Willeit P., Butterworth A.S., Bansal N. et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity with Mortality. *JAMA.* 2015;314(1):52–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>.
4. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;122(4):624–638. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>.
5. Lehrke M., Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2017;120(15):S37–S47. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.014>.
6. Van Melle J.P., Bot M., de Jonge P., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Whooley M.A. Diabetes, Glycemic Control, and New-Onset Heart Failure in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Diabetes Care.* 2010;33(9):2084–2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>.
7. Maisch B., Alter P., Pankuweit S. Diabetic Cardiomyopathy: Fact or Fiction? *Herz.* 2011;36(2):102–115. <https://doi.org/10.1007/s00059-011-3429-4>.
8. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-Resistant Cardiomyopathy Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):93–102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.021>.
9. Wong A.K., AlZadjali M.A., Choy A.M., Lang C.C. Insulin Resistance: A Potential New Target for Therapy in Patients with Heart Failure. *Cardiovasc Ther.* 2008;26(3):203–213. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2008.00053.x>.
10. North B.J., Sinclair D.A. The Intersection between Aging and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2012;110(8):1097–108. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.246876>.
11. Paneni F., Cañestro C.D., Libby P., Lüscher T.F., Camici G.G. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(15):1952–1967. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.064>.
12. Shakeri H., Lemmens K., Gevaert A.B., De Meyer G.R.Y., Segers V.F.M. Cellular Senescence Links Aging and Diabetes in Cardiovascular Disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(3):H448–H462. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00287.2018>.

13. Aroor A.R., Mandavia C.H., Sowers J.R. Insulin Resistance and Heart Failure: Molecular Mechanisms. *Heart Fail Clin.* 2012;8(4):609–617. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.06.005>.
14. Mandavia C.H., Pulakat L., DeMarco V., Sowers J.R. Over-Nutrition and Metabolic Cardiomyopathy. *Metabolism.* 2012;61(9):1205–1210. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.02.013>.
15. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2010;90(1):207–258. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2009>.
16. Volpe C.M.O., Villar-Delfino P.H., Dos Anjos P.M.F., Nogueira-Machado J.A. Cellular Death, Reactive Oxygen Species (ROS) and Diabetic Complications. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):119. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0135-z>.
17. Giacco F., Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>.
18. Dillmann W.H. Diabetic Cardiomyopathy: What Is It and Can It Be Fixed? *Circ Res.* 2019;124(8):1160–1162. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314665>.
19. Pereira L., Matthes J., Schuster I., Valdivia H.H., Herzig S., Richard S., Gómez A.M. Mechanisms of [Ca²⁺]_i Transient Decrease in Cardiomyopathy of db/db Type 2 Diabetic Mice. *Diabetes.* 2006;55(3):608–615. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1284>.
20. Al Kury L.T. Calcium Homeostasis in Ventricular Myocytes of Diabetic Cardiomyopathy. *J. Diabetes Res.* 2020; 1942086. <https://doi.org/10.1155/2020/1942086>.
21. Isfort M., Stevens S.C., Schaffer S., Jong C.J., Wold L.E. Metabolic Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014;19(1):35–48. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9377-8>.
22. De Jong K.A., Lopaschuk G.D. Complex Energy Metabolic Changes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2017;33(7):860–871. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.03.009>.
23. Brindley D.N., Kok B.P., Kienesberger P.C., Lehner R., Dyck J.R. Shedding Light on the Enigma of Mitochondrial Lipotoxicity: the Involvement of Known and Putative Regulators of Fatty acid Storage and Mobilization. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(5):E897–E908. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00509.2009>.
24. Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C., Slentz D., Mosedale M., Ilkayeva O. et al. Mitochondrial Overload and Incomplete Fatty Acid Oxidation Contribute to Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2008;7(1):45–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.013>.
25. Kim J.A., Wei Y., Sowers J.R. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *Circ Res.* 2008;102(4):401–414. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.165472>.
26. Bugger H., Abel E.D. Mitochondria in the Diabetic Heart. *Cardiovasc Res.* 2010;88(2):229–240. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq239>.
27. Palomer X., Salvadó L., Barroso E., Vázquez-Carrera M. An Overview of the Crosstalk between Inflammatory Processes and Metabolic Dysregulation during Diabetic Cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3160–3172. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.150>.
28. Aronson D. Cross-Linking of Glycated Collagen in the Pathogenesis of Arterial and Myocardial Stiffening of Aging and Diabetes. *J Hypertens.* 2003;21(1):3–12. <https://doi.org/10.1097/00004872-200301000-00002>.
29. Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R. Insulin Resistance and Hyperinsulinaemia in Diabetic Cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):144–153. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.216>.
30. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315–424. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>.
31. Daiber A., Steven S., Vujacic-Mirski K., Kalinovic S., Oelze M., Di Lisa F., Münzel T. Regulation of Vascular Function and Inflammation via Cross Talk of Reactive Oxygen and Nitrogen Species from Mitochondria or NADPH Oxidase-Implications for Diabetes Progression. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3405. <https://doi.org/10.3390/ijms21103405>.
32. Gamrat A., Surdacki M.A., Chyrchel B., Surdacki A. Endothelial Dysfunction: A Contributor to Adverse Cardiovascular Remodeling and Heart Failure Development in Type 2 Diabetes beyond Accelerated Atherosclerosis. *J Clin Med.* 2020;9(7):2090. <https://doi.org/10.3390/jcm9072090>.
33. Goligorsky M.S. Vascular Endothelium in Diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(2):F266–F275. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00473.2016>.
34. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory Cytokines in Vascular Dysfunction and Vascular Disease. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(6):539–552. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.029>.
35. Johnson J.L. Emerging Regulators of Vascular Smooth Muscle Cell Function in the Development and Progression of Atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2014;103(4):452–460. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu171>.
36. Obermannova B., Petruzelkova L., Sulakova T., Sumnik Z. HbA1c but not Diabetes Duration Predicts Increased Arterial Stiffness in Adolescents with Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(4):304–310. <https://doi.org/10.1111/pedi.12385>.
37. Bebu I., Schade D., Braffett B., Kosiborod M., Lopes-Virella M., Soliman E.Z. et al. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2020;43(4):867–874. <https://doi.org/10.2337/dc19-2292>.
38. Roussel R., Steg P.G., Mohammadi K., Marre M., Potier L. Prevention of Cardiovascular Disease through Reduction of Glycaemic Exposure in Type 2 Diabetes: A Perspective on Glucose-Lowering Interventions. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):238–244. <https://doi.org/10.1111/dom.13033>.
39. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет.* 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
40. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
41. Polonsky W.H., Fisher L., Schikman C.H., Hinnen D.A., Parkin C.G., Jelsovsky Z. et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: Results from the Structured Testing Program Study. *Diabetes Care.* 2011;34(2):262–267. <https://doi.org/10.2337/dc10-1732>.
42. Otto E., Tannan V. Evaluation of the Utility of a Glycemic Pattern Identification System. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(4):830–838. <https://doi.org/10.1177/1932296814532210>.
43. Jendrike N., Baumstark A., Kamecke U., Haug C., Freckmann G. ISO 15197:2013 Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System's Measurement Accuracy. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(6):1275–1276. <https://doi.org/10.1177/1932296817727550>.
44. Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-Enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.

Информация об авторах:

Шацкая Ольга Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; shatskaya@bk.ru

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; iz_bondarenko@mail.ru

Кухаренко Светлана Семеновна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; sveta_kukharenko@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Shatskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Cardiology and Vascular Surgery; National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; shatskaya@bk.ru

Irina Z. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Cardiology and Vascular Surgery; National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; iz_bondarenko@mail.ru

Svetlana S. Kukharenko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Cardiology and Vascular Surgery; National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; sveta_kukharenko@mail.ru

Аналог инсулина длительного действия в терапии сахарного диабета 2-го типа: акцент на доказанную эффективность и безопасность

Е.В. Бирюкова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

М.В. Шинкин², ORCID: 0000-0003-1548-1487, jendis@ya.ru

О.М. Михеева², ORCID: 0000-0002-0573-7234, ol.miheeva@mknc.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

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

Резюме

Со временем для достижения и поддержания целевых показателей гликемии назначение инсулинотерапии (ИТ) становится неизбежным для многих пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Согласно действующим рекомендациям добавление базального инсулина к сахароснижающей терапии при недостаточном контроле СД 2-го типа, постепенное титрование его дозы в соответствии с уровнем глюкозы крови натощак являются эффективным и безопасным методом инициирования ИТ. Рассматриваются свойства современных аналогов инсулина длительного действия. Гларгин 300 ЕД/мл – современный аналог инсулина длительного действия, предназначенный для введения один раз в сутки, основу которого составляет молекула гларгина. Увеличение концентрации гларгина в единице объема с формированием подкожного депо меньшей площади привело к изменению фармакокинетических свойств препарата. Гларгин 300 МЕ/мл по сравнению с гларгином 100 МЕ/мл обеспечивает более стабильное, продолжительное, предсказуемое действие с низкой вариабельностью гликемии, что снижает риск развития гипогликемии. Обсуждаются сахароснижающая эффективность и безопасность инсулина гларгина 300 ЕД/мл по данным программы международных клинических исследований III фазы EDITION. Инсулин гларгин 300 ЕД/мл показал сходное снижение уровней HbA1c по сравнению с инсулином гларгином 100 ЕД/мл с улучшенным профилем безопасности (более низким риском развития эпизодов подтвержденных или тяжелых гипогликемий в любое время суток, в т. ч. в ночное время) и менее выраженным влиянием на массу тела пациентов с СД 2-го типа. Эффективность и безопасность применения гларгина 300 ЕД/мл подтверждена у пациентов с СД 2-го типа с хронической болезнью почек и пожилого возраста. В исследовании BRIGHT гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый гликемический контроль в сравнении с инсулином деглудеком и более благоприятный профиль безопасности в течение первых 12 нед. Приведены результаты исследований TAKE CONTROL и ORION.

Ключевые слова: HbA1c, интенсификация сахароснижающей терапии, аналоги инсулина, гипогликемия, гларгин 300 ЕД/мл

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Михеева О.М. Аналог инсулина длительного действия в терапии сахарного диабета 2-го типа: акцент на доказанную эффективность и безопасность. *Медицинский совет.* 2021;(12):246–255. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-246-255>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-acting insulin analogue in the treatment of type 2 diabetes mellitus: emphasis on proven efficacy and safety

Elena V. Biryukova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

Mikhail V. Shinkin², ORCID: 0000-0003-1548-1487, jendis@ya.ru

Olga M. Mikheeva², ORCID: 0000-0002-0573-7234, ol.miheeva@mknc.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

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

Abstract

In time, prescription of insulin therapy (IT) becomes inevitable for many patients with type 2 diabetes mellitus (DM) to achieve and maintain the target hypoglycemic range.

According to the current guidelines, the addition of basal insulin to glucose-lowering therapy in patients with insufficient control of type 2 diabetes, gradual titration of its dose in accordance with a fasting blood glucose level is an effective and safe method for initiating IT. The properties of modern long-acting insulin analogues are considered. Glargine 300 U/ml is a modern analogue of long-acting insulin that is intended to be used once a day. The glargine molecule forms the basis of the drug. Increasing the concentration of glargine per volume unit and formation of a smaller subcutaneous depot led to a change in the pharmacokinetic properties of the drug. Glargine 300 IU/ml provides a more stable, long-term, predictable action with low glycemic variability as compared with glargine 100 IU/ml, which reduces the risk of hypoglycemia. The sugar-reducing efficacy and safety of

insulin glargine 300 U/ml as evidenced by the findings of the international clinical phase III EDITION studies are discussed. Insulin glargine 300 U/ml showed a similar decrease in HbA1c levels compared to insulin glargine 100 U/ml with an improved safety profile (lower risk of developing episodes of confirmed or severe hypoglycemia at all times of the day, including the night-time) and a less pronounced effect on the body weight of patients with type 2 diabetes. The efficacy and safety of the use of glargine 300 U/ml has been confirmed in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease and the elderly. In the BRIGHT study, glargine 300 U/ml showed comparable glycemic control when it is being compared.

Keywords: HbA1c, intensification of hypoglycemic therapy, insulin analogues, hypoglycemia, glargine 300 U/ml

For citation: Biryukova E.V., Shinkin M.V., Mikheeva O.M. Long-acting insulin analogue in the treatment of type 2 diabetes mellitus: emphasis on proven efficacy and safety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):246–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-246-255>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, приводящим к высокой инвалидизации, смертности и снижению качества жизни вследствие диабетических осложнений. СД – это заболевание, касающееся многих людей. На 2019 г. в мире 9,5% населения в возрасте 20–79 лет живут с СД (463 млн чел. – каждый 11-й человек на планете); на долю СД 2-го типа приходится до 90% всех выявляемых случаев заболевания¹. Несмотря на возможности современной сахароснижающей фармакотерапии, все еще не решены многие проблемы, связанные с достижением должного метаболического контроля, равно как и с предотвращением хронических осложнений СД [1, 2].

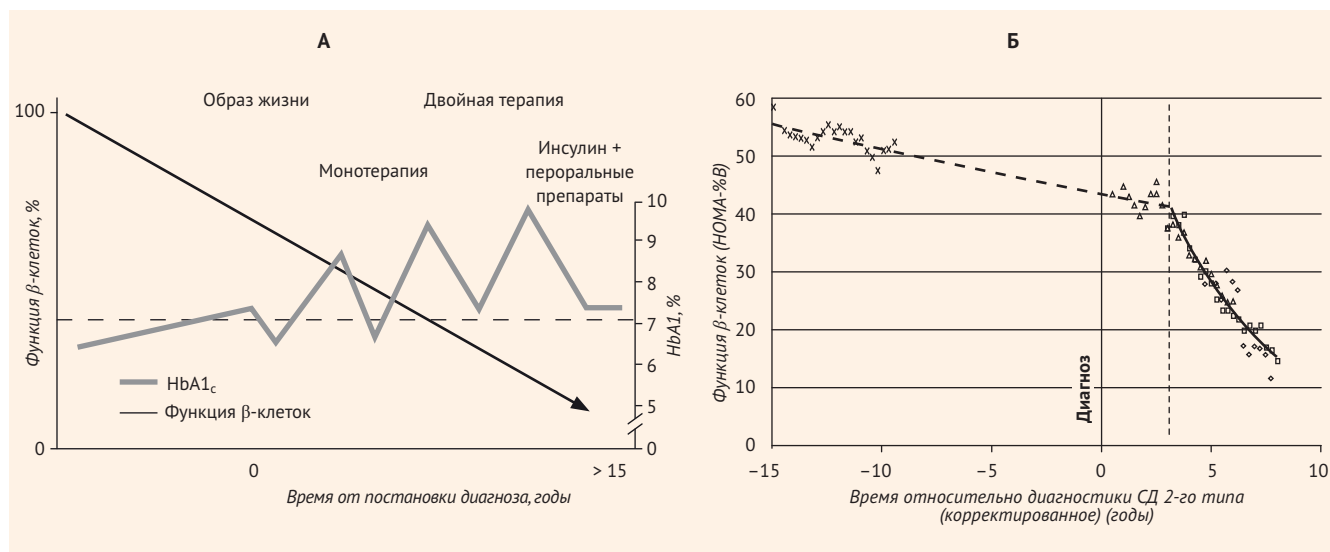
Лечение СД 2-го типа начинается с изменения образа жизни и приема одного или нескольких сахароснижающих препаратов. По мере увеличения длительности СД 2-го типа все труднее достигать эффективного результата терапии на неинсулиновых средствах, который целиком

зависит от функциональной способности и массы β -клеток. К сожалению, на настоящий момент не существует медикаментозных воздействий, позволяющих остановить постепенное истощение секреторной функции инсулярного аппарата, снижение массы β -клеток из-за пагубного воздействия многочисленных факторов: гипергликемии/глюкозотоксичности, липотоксичности, окислительного стресса, аутоиммунитета, воспаления, провоспалительных адипоцитокинов, амилоидных отложений, резистентности к инсулину, среди которых ведущим является хроническая гипергликемия [2, 3]. Это подчеркивает важность достижения целевого гликемического контроля с момента инициации сахароснижающей терапии. Постепенное нарастание дисфункции β -клеток способствует постоянному ухудшению метаболического контроля, для удержания которого необходима интенсификация сахароснижающей терапии (рис. 1А и 1Б) [4, 5]. В среднем при СД 2-го типа с продолжительностью более 10 лет остаточная функция β -клеток поджелудочной железы критически нарушается [2]. Поэтому со временем для достижения и поддержания целевых показателей гликемии назначение инсулинотерапии (ИТ) становится

¹ IDF Diabetes Atlas 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>.

● **Рисунок 1.** Прогрессирующая потеря функции β -клеток при сахарном диабете 2-го типа в случае неконтролируемой гипергликемии

● **Figure 1.** Progressive loss of β -cell function in type 2 diabetes mellitus with uncontrolled hyperglycemia



неизбежным, и пациенты с СД 2-го типа имеют значительную пользу от назначения им инсулина. На этом этапе заболевания ИТ остается наиболее эффективным и патогенетически обоснованным вариантом терапии СД 2-го типа [3, 6]. Для лучшей мотивации с момента установления диагноза СД 2-го типа пациенты должны быть осведомлены о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания.

ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Во всех доступных руководствах и клинических рекомендациях необходимость инсулинотерапии определяется невозможностью достичь индивидуального целевого уровня HbA1c на комбинированной терапии неинсулиновыми препаратами [7, 8]. Однако на практике инсулинотерапия долго откладывается и инициируется при высоком уровне HbA1c, что приводит к повышенному риску серьезных сосудистых осложнений, которого можно избежать [9, 10].

Известно, что для предупреждения прогрессирования СД 2-го типа и развития диабетических осложнений имеет значение не только раннее начало сахароснижающей терапии, но и своевременная интенсификация при превышении целевых значений HbA1c.

Среди сахароснижающих препаратов инсулин обладает наибольшей эффективностью (снижение HbA1c на 3% и более) и при условии титрации дозы позволяет в самые короткие сроки добиться целевого контроля гликемии [11–13].

В реальной практике у многих пациентов на этапе инициации базальной инсулинотерапии средний уровень HbA1c составляет более 9,0%. Более того, многие пациен-

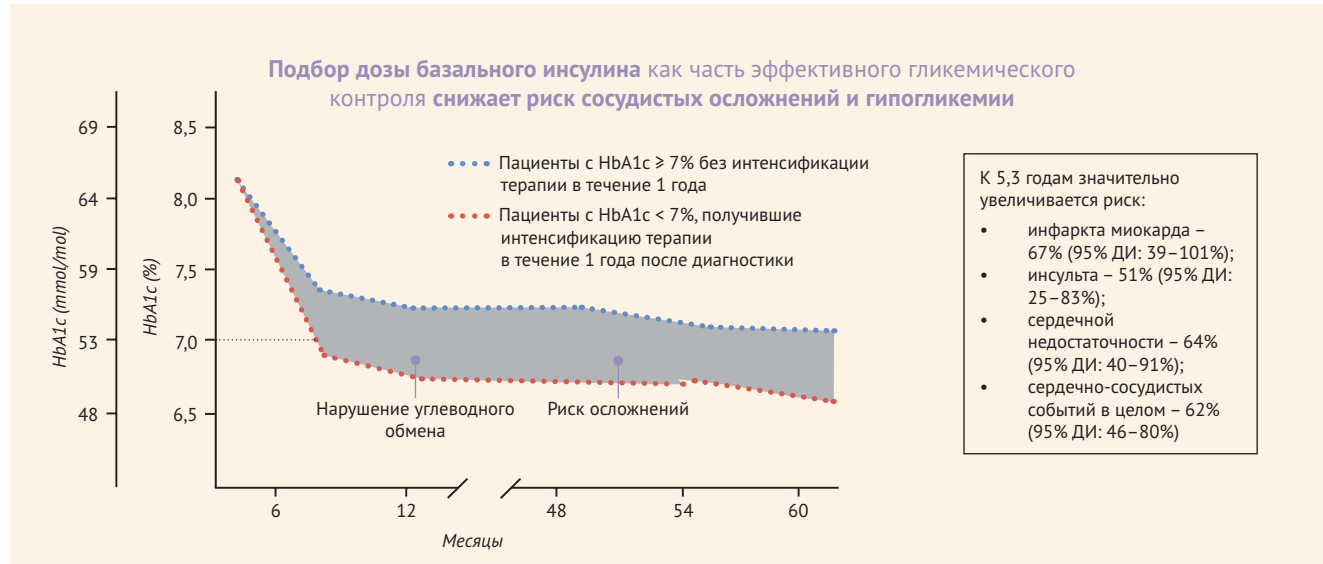
ты на терапии инсулином не достигают индивидуальных целей гликемии [14]. Клиническая инертность при подборе дозы в процессе титрации дозы инсулина не позволяет достигать целевых значений HbA1c даже при применении высокоэффективного сахароснижающего препарата (рис. 2) [15, 16].

В ретроспективном крупном когортном исследовании ($n = 81\,573$) показано, что у пациентов с СД 2-го типа при уровне HbA1c $\geq 7,0\%$, $\geq 7,5\%$ и $\geq 8,0\%$ медиана времени до интенсификации лечения и назначения дополнительного сахароснижающего препарата на сахароснижающей монотерапии ($n = 50\,476$) составила 2,9, 1,9 и 1,6 года соответственно, на терапии двумя сахароснижающими препаратами ($n = 25\,600$) – $> 7,2$, $> 7,2$ и $> 6,9$ лет соответственно [17]. Более длительные задержки выявлены при интенсификации лечения с добавлением третьего перорального препарата или перед началом применения инсулина (в среднем 6–7 лет); среднее значение HbA1c при интенсификации терапии находилось в диапазоне 8,7–9,7%. Медиана времени до интенсификации терапии инсулином достигала $> 7,1$, $> 6,1$ и > 6 лет для пациентов, получающих один, два или три пероральных сахароснижающих препарата.

S.K. Paul et al. показали, что задержка в 1 год интенсификации терапии после постановки диагноза СД 2-го типа ($n = 105\,480$) сопровождалась повышением риска инфаркта миокарда на 67%, инсульта – на 51%, сердечной недостаточности – на 64% и совокупности сердечно-сосудистых событий – на 62% по сравнению с пациентами, у которых лечение было интенсифицировано в течение первого года [18].

Интенсификация ИТ не всегда осуществляется своевременно в силу ряда известных причин (риск гипогликемий, повышение массы тела). В условиях клинической

- **Рисунок 2.** Риск сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с постоянным уровнем HbA1c $> 7\%$ через 2 года после постановки диагноза, чья интенсификация сахароснижающей терапии была отложена минимум на 1 год по сравнению с пациентами с уровнем HbA1c $< 7\%$
- **Figure 2.** Cardiovascular risk for patients with type 2 diabetes mellitus with persistent HbA1c levels $> 7\%$ 2 years after diagnosis whose intensification of antidiabetic therapy was delayed by 1 year minimum compared with patients with HbA1c levels $< 7\%$



практики опасение развития гипогликемии – ведущее препятствие для оптимального подбора дозы, приверженности лечению, в стремлении достичь целевых значений гликемии у больных, получающих инсулин. Гипогликемические эпизоды повышают сердечно-сосудистый риск [11, 14], вынуждают использовать меньшие, недостаточно эффективные дозы препаратов инсулина и нивелируют усилия, направленные на компенсацию заболевания.

Согласно действующим рекомендациям добавление базального инсулина к сахароснижающей терапии при неудовлетворительном контроле СД 2-го типа, постепенное титрование его дозы в соответствии с уровнем глюкозы крови натощак (ГКН) являются эффективным и безопасным методом инициирования ИТ в связи с более низким риском развития гипогликемий и увеличения массы тела [7, 8, 19]. Вместе с тем риск гипогликемии и увеличения массы тела более выражен при позднем старте инсулина или при высоком уровне HbA1c [20]. Минимизировать риски гипогликемий помогает рациональный подход к выбору целевых значений HbA1c с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента (в зависимости от возраста пациента, наличия у него осложнений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии), что широко представлено в современных рекомендациях. Для разных групп пациентов существуют разные целевые параметры гликемического контроля [7, 8]. Эффективное и безопасное титрование дозы инсулина имеет решающее значение для краткосрочных и долгосрочных исходов.

Другой важный фактор в контроле СД, который нельзя недооценивать, – это феномен вариабельности гликемии с непредсказуемыми колебаниями уровня глюкозы в крови: как следствие возникают трудности с коррекцией дозы инсулина на фоне выраженных экскурсий гликемии [21]. Вариабельность гликемии связана как с гипергликемией, так и с гипогликемией, что ограничивает возможность достижения ее целевых показателей. Высокая вариабельность уровня глюкозы является независимым предиктором развития диабетических сосудистых осложнений, поскольку повышает процесс гликирования белков, усиливает выраженность окислительного стресса, хронического воспаления, снижает активность синтазы оксида азота. Существующие доказательства подтверждают важность вариабельности гликемии в отношении прогнозируемого риска гипогликемии, в т. ч. тяжелой гипогликемии [22, 23]. Учитывая, что риск гипогликемии увеличивается с интенсификацией лечения, следует понимать, что гипогликемия может быть связана с вариабельностью гликемии у пациентов с СД 2-го типа, получающих инсулин.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИНСУЛИНОВЫХ АНАЛОГОВ

Успехи в области диабетологии, достигнутые в течение последнего времени, в значительной мере обусловлены внедрением в клиническую практику аналогов инсулина, без которых, пожалуй, трудно представить снижение гли-

кемии до целевого уровня без риска гипогликемий у пациентов с диабетом. Действительно, с появлением препаратов инсулина с улучшенными фармакологическими свойствами стала возможна более точная имитация эндогенной секреции гормона, что позволило на практике эффективно и безопасно достигать компенсации углеводного обмена и значительно облегчило лечение заболевания [6, 9, 19]. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл стал первым беспиковым длительно действующим аналогом человеческого инсулина, полученным с помощью ДНК-рекомбинантной технологии и внедренным в клиническую практику. Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина добавлением двух остатков аргинина в С-конец В-цепи (+Arg B31, Arg B32) и заменой аспарагина на глицин в положении 21 А-цепи инсулина (AspA21 → GlyA21) [19]. Для инсулина гларгина минимальный риск гипогликемий и сердечно-сосудистая безопасность доказаны в исследовании ORIGIN (медиана наблюдения – 6,2 года) [2].

Аналоги инсулина человека длительного действия имеют стабильные фармакодинамический и фармакокинетический профили благодаря изменениям строения молекулы человеческого инсулина: менее выраженные колебания уровня глюкозы отражают более предсказуемый суточный профиль, что позволяет снизить риск гипогликемии и обеспечить более гибкий режим жизни при СД. Кроме того, аналоги инсулина длительного действия обладают меньшей вариабельностью по сравнению с генно-инженерными базальными инсулинами, что способствует улучшению гликемического контроля и говорит об их существенных клинических преимуществах [19].

Необходимость в препаратах, которые обладают более стабильными фармакодинамическим и фармакокинетическим профилями, воспроизводимой активностью изо дня в день, еще меньшей вариабельностью, большей предсказуемостью, продолжительностью действия более 24 ч, минимальным риском развития эпизодов гипогликемии, особенно в период титрации дозы, побудила к разработке новых аналогов инсулина человека длительного действия, таких как гларгин 300 ЕД/мл, деглудек и пеглизпро [19, 24, 25]. В настоящее время в Российской Федерации используются следующие базальные аналоги инсулина: гларгин 100 ЕД/мл (с 2003 г.), детемир (с 2004 г.), деглудек (с 2013 г.), гларгин 300 ЕД/мл (с 2016 г.).

ИНСУЛИН ГЛАРГИН 300 ЕД/МЛ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Гларгин 300 ЕД/мл – современный аналог инсулина человека длительного действия, предназначенный для введения один раз в сутки, основу которого составляет молекула гларгин [26]. Увеличение концентрации вводимого раствора инсулина имеет преимущества, так как образует подкожный преципитат меньшей площади. Для одного и того же количества единиц инсулина гларгина вводимый объем препарата 300 ЕД/мл составляет 1/3 часть от вводимого объема препарата 100 ЕД/мл. Гларгин 300 ЕД/мл отличается от гларгина 100 ЕД/мл

более плавным фармакокинетическим профилем и значительно большей длительностью действия (до 36 ч) за счет уменьшения объема вводимого препарата и соответственно меньшей площади поверхности подкожного депо, что дает более медленное и плавное высвобождение инсулина из депо и соответственно более равномерный и продолжительный период его активности [27, 28]. Период полувыведения гларгина 300 ЕД/мл в среднем на 5,5 ч больше, чем у гларгина 100 ЕД/мл (19,0 и 13,5 ч соответственно), при этом концентрация гларгина 300 ЕД/мл в крови достигает равновесного состояния через 3–4 дня. В связи с этим рекомендуется титровать дозу гларгина 300 ЕД/мл до целевых значений гликемии натощак не чаще чем каждые 3–4 дня [27]. Фармакокинетический профиль гларгина 300 ЕД/мл отличается более низкой вариабельностью гликемии.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГЛАРГИНА 300 ЕД/МЛ

Безопасность и эффективность гларгина 300 ЕД/мл были оценены в серии клинических исследований EDITION, в которых инсулин гларгин 300 ЕД/мл сравнивали с гларгином 100 ЕД/мл на широкой популяции пациентов с СД [29–32]. Пациенты с СД 2-го типа были участниками исследований EDITION 1, 2, 3: в исследование EDITION 1 были включены пациенты, ранее получавших лечение инсулином в базис-болюсном режиме, в EDITION 2 – базальный инсулин в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, в EDITION 3 – только пероральные препараты [29].

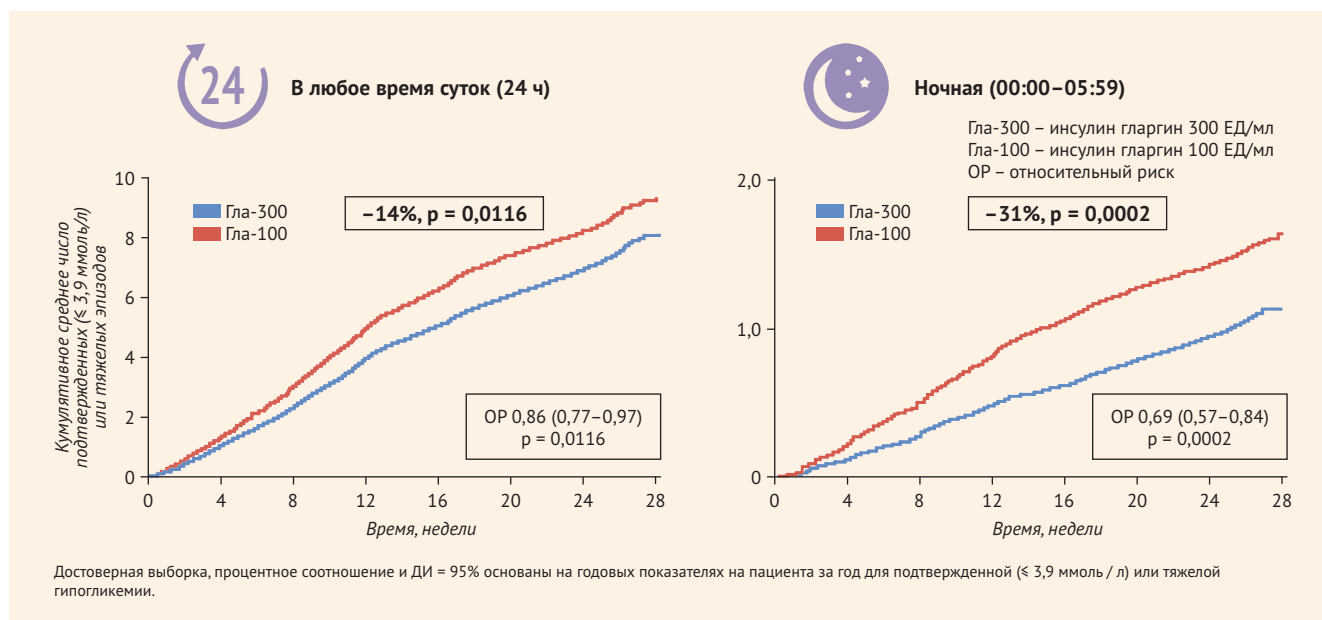
Терапия гларгином 300 ЕД/мл и гларгином 100 ЕД/мл приводила к достоверному снижению уровня HbA1c. Сопоставимость эффектов гларгина 300 ЕД/мл и гларгина

100 ЕД/мл в улучшении гликемического контроля наблюдалась во всех исследованиях как по уровню HbA1c, глюкозы плазмы натощак, так и по частоте достижения целевого значения показателя HbA1c (ниже 7%) при меньшей частоте гипогликемии в группе гларгина 300 ЕД/мл. Объединенный анализ результатов исследований EDITION 1, 2 и 3 демонстрирует, что применение инсулина гларгина 300 ЕД/мл в течение 6 мес. сопровождается достоверно более низким риском развития эпизодов подтвержденных ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелых гипогликемий в любое время суток, в т. ч. в ночное время в сравнении с группой гларгина 100 ЕД/мл (рис. 3) [33]. Наибольшее преимущество гларгина 300 ЕД/мл в снижении риска гипогликемий выявлено в первые 8 нед. терапии – период наиболее активной титрации дозы инсулина. Титрация инсулина в реальных условиях часто ограничивается риском развития гипогликемии [10, 13]. Значимое преимущество гларгина 300 ЕД/мл – снижение риска гипогликемий в этот период лечения при сопоставимой эффективности по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл – имеет практическое значение, поскольку позволяет безопасно титровать дозу инсулина и достигать целевого контроля гликемии большему числу пациентов с СД 2-го типа. Важно отметить, что это существенное для практики ИТ преимущество гларгина 300 ЕД/мл не зависело от возраста, индекса массы тела (ИМТ) пациентов и длительности СД 2-го типа. Тяжелая гипогликемия редко наблюдалась в обеих группах фармакотерапии.

На фоне лечения (объединенный анализ исследований EDITION 1, 2, 3) увеличение дозы препаратов инсулина сопровождалось незначительным увеличением массы тела в обеих группах фармакотерапии [29]. Однако в группе гларгина 300 ЕД/мл прибавка массы тела была меньше по сравнению с группой гларгина 100 ЕД/мл ($0,51 \pm 0,10$ кг

● **Рисунок 3.** Объединенный анализ EDITION 1, 2, 3: снижение частоты подтвержденной или тяжелой гипогликемии как в течение суток (24 ч), так и в ночное время на гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл

● **Figure 3.** Combined EDITION 1, 2, 3 analysis: reduced incidence of confirmed or severe hypoglycemia both during the day (24 h) and at night on glargine 300 U/ml compared to glargine 100 U/ml



для гларгина 300 ЕД/мл и $0,79 \pm 0,10$ кг для гларгина 100 ЕД/мл), различие статистически значимо (-95% ДИ: $-0,55-0,01$; $p = 0,039$). Частота побочных эффектов была сопоставимой во всех трех исследованиях EDITION.

Эффективность и безопасность применения инсулина гларгина у пациентов с СД была подтверждена не только в контролируемых клинических исследованиях [6, 10], но и неоднократно в условиях повседневной клинической практики [6, 10, 29].

Сердечно-сосудистую безопасность гларгина 300 ЕД/мл следует считать столь же доказанной, как и безопасность гларгина 100 ЕД/мл согласно результатам исследования ORIGIN. Гларгин 300 ЕД/мл содержит то же действующее вещество (инсулин гларгин), что и гларгин 100 ЕД/мл, оба препарата имеют единый механизм действия (подкожная преципитация), метаболизм и различаются лишь по ряду фармакокинетических характеристик (медленная и более продолжительная абсорбция) [29].

ИССЛЕДОВАНИЕ BRIGHT И СУБАНАЛИЗ ЕГО РЕЗУЛЬТАТОВ

Появление базальных инсулинов второго поколения значительно расширило возможности ИТ, сделав выбор в пользу безопасности. Вопросу сопоставления эффективности и безопасности базальных инсулинов нового поколения – гларгина 300 ЕД/мл и деглудека 100 ЕД/мл – посвящено недавнее исследование BRIGHT: многоцентровое открытое исследование не меньшей эффективности с рандомизацией 1 : 1, активным контролем и двумя параллельными группами [33]. В этом исследовании приняли участие пациенты с СД 2-го типа с неудовлетворительным контролем на терапии пероральными сахароснижающими препаратами в комбинации с агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или без них, ранее не получавшие инсулин. Пациенты были рандомизированы в группы гларгина 300 ЕД/мл ($n = 466$) и деглудека 100 ЕД/мл ($n = 463$).

В качестве первичной конечной точки эффективности было выбрано изменение уровня HbA1c через 24 нед. по сравнению с исходными величинами; в качестве конечных точек по безопасности – встречаемость и годовая частота подтвержденной гипогликемии ($\leq 3,9$ и $< 3,0$ ммоль/л) в течение всего наблюдения, в периоды подбора дозы (от 0 до 12 нед.) и в поддерживающий период (от 13 до 24 нед.). Стартовые суточные дозы (согласно инструкции) для гларгина 300 ЕД/мл составляли 0,2 ЕД/кг; для деглудека 100 ЕД/мл – 10 ЕД, оба препарата вводили в вечернее время (между 18:00 и 20:00). Титрация инсулина осуществлялась до достижения целевого показателя глюкозы плазмы натощак ($4,4-5,6$ ммоль/л) между 8 и 12 нед. после рандомизации (периода подбора дозы); титровали не реже одного раза в неделю, но не чаще одного раза в три дня.

К 24-й неделе исследования применение гларгина 300 ЕД/мл позволило достичь такого же контроля гликемии, как и применение деглудека 100 ЕД/мл: снижение HbA1c с 8,7% (исходно) в группе гларгина 300 ЕД/мл

и с 8,6% в группе деглудека 100 ЕД/мл до 7,0%. Наименьшие квадраты средних различий составили 0,05% (95% ДИ: $-0,15-0,05$), что говорит о не меньшей эффективности инсулина гларгина 300 ЕД/мл по сравнению с деглудеком 100 ЕД/мл ($p < 0,0001$).

При выборе инсулина решающим фактором является низкий риск гипогликемий, осторожность в отношении которых часто сдерживает активную титрацию дозы. В целом контроль гликемии был достигнут при низкой частоте эпизодов гипогликемий на фоне применения обоих аналогов инсулина нового поколения, что подтверждает их улучшенный профиль действия. В отличие от сопоставимой эффективности в исследовании BRIGHT выявлена некоторая разница в отношении риска гипогликемических состояний между гларгином 300 ЕД/мл и деглудеком 100 ЕД/мл. В период титрования дозы базального инсулина (в течение первых 12 нед. лечения) в группе гларгина 300 ЕД/мл частота гипогликемий и доля пациентов с ≥ 1 эпизодом гипогликемии была достоверно ниже [33].

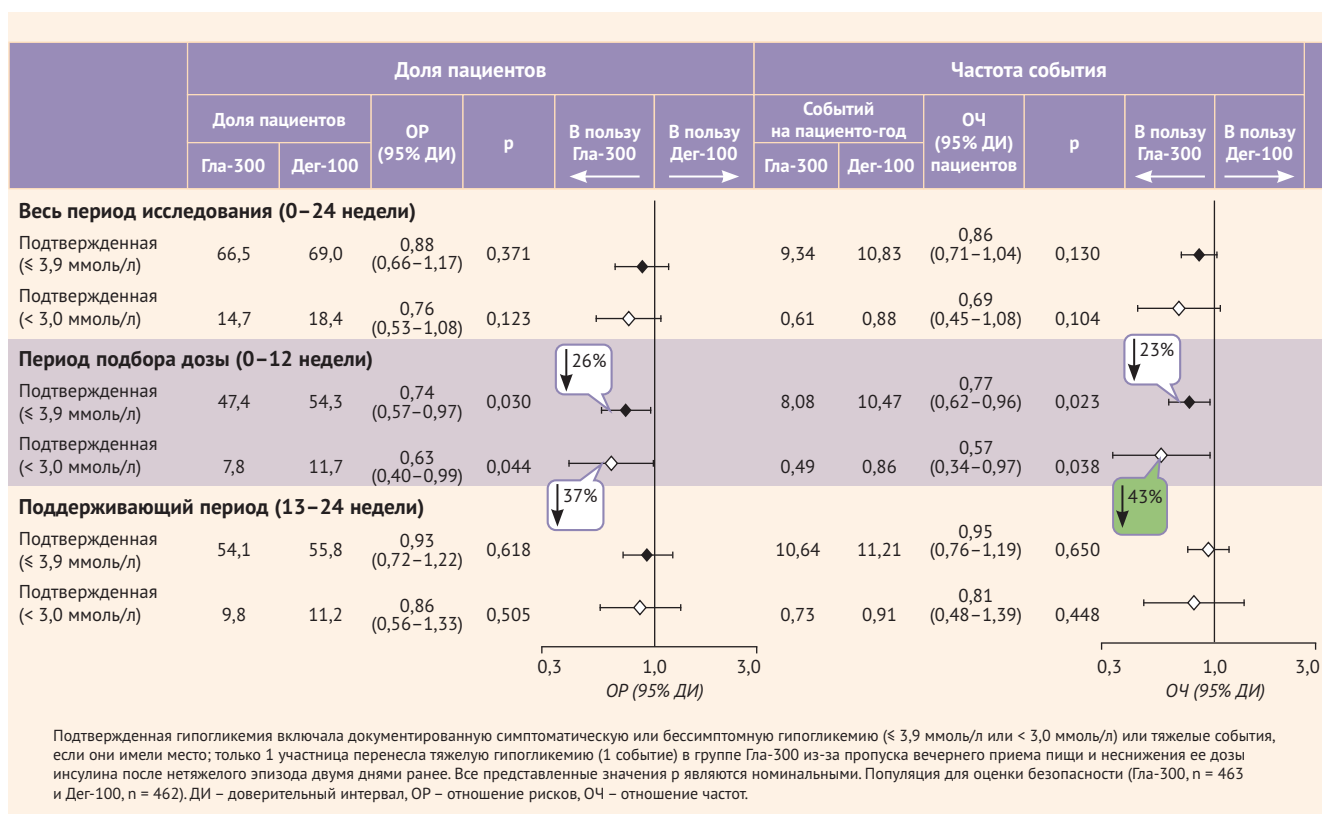
Частота развития гипогликемии в любое время суток ($\leq 3,9$ ммоль/л) была ниже на 23%, а гипогликемии ($\leq 3,0$ ммоль/л) – на 43% в группе, получавшей гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с группой, применявшей деглудек. Преимущество гларгина 300 ЕД/мл заключалось и в том, что при его применении доля пациентов с ≥ 1 эпизодом гипогликемий $\leq 3,9$ ммоль/л и $\leq 3,0$ ммоль/л в течение суток была достоверно ниже: на 26 и 37% соответственно (рис. 4) [33]. Во время подбора дозы инсулина на фоне применения гларгина 300 ЕД/мл на 35% снизилась частота ночной гипогликемии. Число новых случаев и частота развития гипогликемии в течение поддерживающего периода лечения (с 13-й по 24-ю неделю) были сопоставимыми с тенденцией в пользу гларгина 300 ЕД/мл [33]. Оба базальных инсулина продемонстрировали схожие низкие коэффициенты вариабельности инсулина (27,6 и 28,0% соответственно) по данным 8-точечного профиля глюкозы у пациентов с СД 2-го типа.

Таким образом, в исследовании BRIGHT гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый гликемический контроль в сравнении с инсулином деглудеком при более благоприятном профиле безопасности в течение первых 12 нед. Снижение риска гипогликемий, несомненно, способствует повышению приверженности пациентов, соблюдению рекомендаций по титрации дозы инсулина, тем самым улучшая результат ИТ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

Развитие диабетической нефропатии усложняет метаболический контроль, в первую очередь за счет повышения риска гипогликемии. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) постепенно снижается клиренс инсулина, при этом увеличивается время полувыведения, как следствие, возрастает риск развития гипогликемии [34]. Субанализ исследования BRIGHT показал, что у пациентов с СД 2-го типа и нарушением функции почек

- **Рисунок 4.** Риск гипогликемии в исследовании BRIGHT на фоне терапии гларгином 300 Ед/мл и деглудеком 100 ЕД/мл
 ● **Figure 4.** Risk of hypoglycemia in the BRIGHT trial on therapy with glargine 300 U/ml and degludec 100 U/ml



(расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), получавших гларгин 300 ЕД/мл, отмечено более выраженное снижение уровня HbA1c ($-0,43\%$, 95% ДИ: $-0,74-0,12$) по сравнению с пациентами из группы деглудека (рис. 5) [35]. Разницы по встречаемости и частоте эпизодов гипогликемии между группами не отмечено [36].

Особенно уязвимы для гипогликемий пациенты пожилого возраста, среди которых повышен риск тяжелой гипогликемии [37]. Согласно субанализу в подгруппах в зависимости от возраста пациентов в этом исследовании выявлено, что у пациентов пожилого возраста (≥ 70 лет) группы гларгина 300 ЕД/мл наблюдалось достоверно более выраженное снижение HbA1c ($-0,34\%$, 95% ДИ: $-0,59-0,1$), чем у получавших деглудек. Риск гипогликемии в обеих группах был сопоставим [29].

УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИЙ В ПЕРИОД ТИТРАЦИИ КАК СНИЖЕНИЕ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИЙ В ДАЛЬНЕЙШЕМ

При выборе сахароснижающей терапии необходимо учитывать не только эффективность, но и безопасность лекарственного средства. Безусловно, создание новых инсулиновых препаратов в первую очередь было направлено на преодоление насущных проблем лечения СД 2-го типа, обусловленных гипогликемическими состояниями, которые не только являются дополнительным препятствием для успешного метаболического контроля, но и вносят существенный вклад в смертность от сердечно-

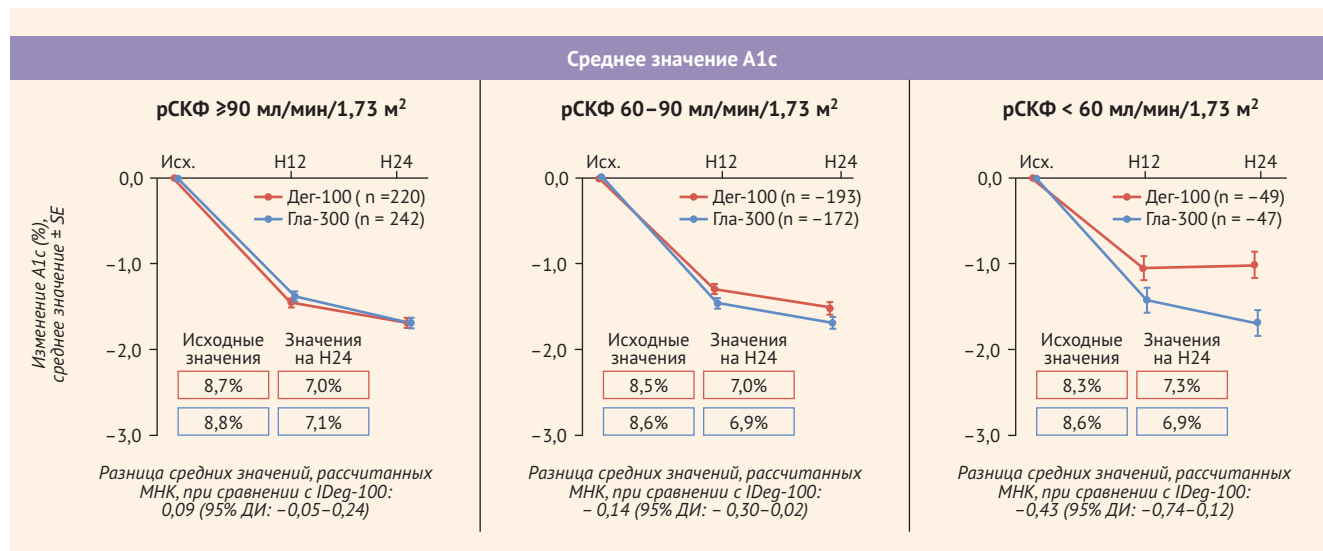
сосудистых заболеваний у больных СД [2, 18, 19]. Достигнуть уровня гликемии, близкого к нормальному, чрезвычайно непросто, а усилия в этом направлении часто обеспечиваются ценой развития гипогликемических состояний.

В исследованиях BRIGHT в рамках субанализа всех пациентов с СД 2-го типа, которые были рандомизированы и получали ИТ (n = 924), разделили на две группы в зависимости от наличия или отсутствия гипогликемии во время периода подбора дозы базального инсулина (вне зависимости от того, в какую группу фармакотерапии они были рандомизированы) [29]. При этом подтвержденной считалась гипогликемия при $\leq 3,9$ или $< 3,0$ ммоль/л вне зависимости от наличия клинических симптомов, а также тяжелая гипогликемия, потребовавшая медицинской помощи. Анализ показал, что среди пациентов с эпизодами ранней гипогликемии 40,2% были пожилого возраста (≥ 65 лет), а в группе без гипогликемии – только 31,5%. Кроме того, среди них преобладали лица с более низким ИМТ, с более низкой расчетной СКФ, большей длительностью СД, а также получавшие терапию секретагогами.

Анализ частоты гипогликемий во время периода поддерживающего лечения показал, что частота этого нежелательного эффекта ИТ была выше среди тех, у кого на этапе титрации дозы инсулина фиксировалась гипогликемия. Для практики ИТ важно, что снижение риска ранней гипогликемии после начала применения базального инсулина (титрации дозы) имеет решающее значение в профилактике указанных рисков в последующем и улучшении гликемического контроля в целом.

● **Рисунок 5.** Более выраженное снижение HbA1c при применении инсулина гларгина 300 ЕД/мл, чем при применении деглудека у пациентов с нарушением функции почек

● **Figure 5.** More pronounced decrease in HbA1c with insulin Glargine 300 U/ml than with degludec in patients with impaired kidney function



АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ TAKE CONTROL, ORION

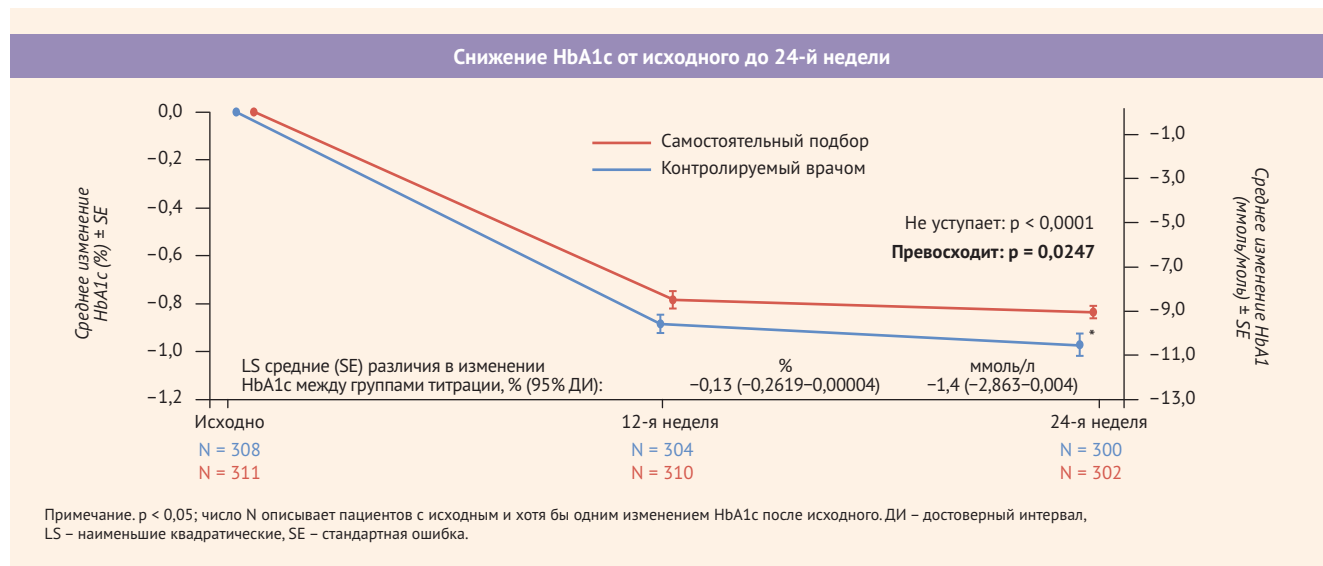
Для инсулина гларгина 300 ЕД/мл разработаны простые, понятные пациентам и доступные алгоритмы титрации и, что особенно ценно, показана возможность самостоятельной эффективной и безопасной титрации пациентами с СД 2-го типа дозы инсулина до достижения целевого контроля гликемии натошак. Целью исследования TAKE CONTROL явилось изучение эффективности и безопасности инсулина гларгина 300 ЕД/мл при самостоятельной титрации дозы базального инсулина по сравнению с подбором дозы под контролем врача у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии [38]. В этом мультицентровом 24-недельном открытом исследовании с двумя параллельными группами пациентов (как ранее не применявших, так и применявших инсулин) принял участие 631 пациент с СД 2-го типа (средняя длительность заболевания – $12,9 \pm 7,0$ лет, средний возраст – $63,3 \pm 8,9$ лет). В исследовании TAKE CONTROL было показано, что уровень HbA1c уменьшался в обеих группах пациентов. Частота гипогликемии была сопоставимой между группами, эпизоды тяжелой гипогликемии наблюдались редко. Однако к концу исследования снижение уровня HbA1c в группе самостоятельного подбора дозы оказалось достоверно больше, чем в группе подбора дозы, контролируемой врачом (0,97 и 0,84% соответственно, $p = 0,0247$) (рис. 6) [38]. Кроме того, в группе самостоятельной титрации больше пациентов достигли целевого значения глюкозы в плазме натошак (по данным самоконтроля) без гипогликемии (67% по сравнению с 58%, $p = 0,0187$). Уровень HbA1c снизился до 7,0% и меньше у 30,0% пациентов группы самостоятельной титрации по сравнению с 23,0% пациентов группы подбора дозы под контролем врача. Таким образом, преимущество гларгина 300 ЕД/мл – достаточно простой, понят-

ный алгоритм подбора дозы даже самим пациентом с диабетом, позволяющий большему числу пациентов достигнуть эффективного контроля гликемии без повышения риска гипогликемий.

Во время соблюдения постов (в частности в период священного месяца Рамадан) достижение гликемического контроля без риска гипогликемий – еще более сложная задача [39]. Соблюдение поста повышает риск развития гипогликемии у пациентов с СД 2-го типа, применяющих как пероральные, так и инъекционные препараты. Интересные данные представлены в недавнем исследовании ORION, проведенном M. Hassanein et al., целью которого была оценка безопасности и эффективности терапии инсулином гларгином 300 ЕД/мл у пациентов СД 2-го типа до, во время и после священного месяца Рамадан [40]. Исследование проводилось в 11 странах мира. Пациенты с СД 2-го типа, получавшие гларгин 300 ЕД/мл во время Рамадана, имели низкий риск развития тяжелой и симптоматической гипогликемии. В этом исследовании доля участников, испытывавших ≥ 1 эпизода тяжелой гипогликемии, и (или) с документально подтвержденной симптоматической гипогликемией (уровень глюкозы плазмы ≤ 70 , < 54 мг/дл), был низким в период до (2,2 и 0,8%), во время (2,6 и 0%) и после Рамадана (0,2 и 0% соответственно). Ни один из участников не сообщил о тяжелой гипогликемии во время или после Рамадана; один участник сообщил о тяжелой гипогликемии до Рамадана. Применение одной инъекции гларгина 300 ЕД/мл полностью удовлетворяло потребность в базальном инсулине (суточная доза препарата была снижена до периода Рамадан с $25,6 \pm 11,9$ ЕД/сут ($0,32 \pm 0,14$ ЕД/кг массы тела) до $24,4 \pm 11,5$ ЕД/сут ($0,30 \pm 0,13$ ЕД) и сопровождалось улучшением гликемического профиля. Исследование ORION расширяет доказательную базу по безопасности, эффективности гларгина 300 ЕД/мл и свидетельствует о низком риске гипогликемии, связан-

● **Рисунок 6.** Динамика уровня HbA1c в группе самостоятельного подбора дозы и в группе под контролем врача в исследовании TAKE CONTROL

● **Figure 6.** Dynamics of the HbA1c level in the self-titrated group and in the group under the supervision of a physician in the TAKE CONTROL study



ном с применением этого базального инсулина даже во время соблюдения постов на фоне существенного изменения режима питания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время рост заболеваемости СД 2-го типа является наиболее острой проблемой в масштабах всего мира. Все еще необходимы значительные усилия для повышения эффективности гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа. Персонализированный подбор сахароснижающей терапии позволяет улучшить прогноз пациентов. Инсулин по-прежнему остается наиболее эффективным препаратом в арсенале имеющихся сахароснижающих средств. Создание инновационных аналогов инсулино-

вых препаратов позволяет преодолеть насущные проблемы заболевания, связанные с ИТ, в т.ч. обусловленные гипогликемиями, которые не только являются дополнительным препятствием для успешного метаболического контроля, но и вносят существенный вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Имеющиеся в настоящее время данные доказательной медицины свидетельствуют о высокой эффективности и всесторонней безопасности гларгина 300 ЕД/мл. Претворение в повседневную практику результатов клинических исследований гларгина 300 ЕД/мл является важным фактором, способствующим улучшению результатов сахароснижающей терапии.

Поступила / Received 20.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.03.2021
Принята в печать / Accepted 28.03.2021

Список литературы / References

- Chen L., Magliano DJ., Zimmet P.Z. The Worldwide Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus – Present and Future Perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(4):228–236. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>.
- Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):187–201. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0153-3>.
- Wajchenberg BL. Beta-Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocr Rev.* 2007;28(2):187–218. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0038>.
- Bagust A., Beale S. Deteriorating Beta-Cell Function in Type 2 Diabetes: A Long-Term Model. *QJM.* 2003;96(4):281–288. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg040>.
- Heine RJ., Diamant M., Mbanya J.C., Nathan D.M. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: the End of Recurrent Failure? *BMJ.* 2006;333(7580):1200–1204. <https://doi.org/10.1136/bmj.39022.462546.80>.
- Hanefeld M., Fleischmann H., Siegmund T., Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther.* 2020;11(8):1645–1666. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00855-5>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным
- диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Algorithms for Specialized Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. 9th ed. *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
- Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>.
- Fonseca V., Gill J., Zhou R., Leahy J. An Analysis of Early Insulin Glargine Added to Metformin with or without Sulfonylurea: Impact on Glycaemic Control and Hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(9):814–822. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01412.x>.
- Seufert J., Fritsche A., Pscherer S., Anderten H., Borck A., Pegelow K. et al. Titration and Optimization Trial for the Initiation of Insulin Glargine 100 U/mL in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Drugs. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):439–443. <https://doi.org/10.1111/dom.13535>.
- Blonde L., Aschner P., Bailey C., Ji L., Leiter L.A., Matthaes S. Gaps and Barriers in the Control of Blood Glucose in People with Type 2 Diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(3):172–183. <https://doi.org/10.1177/1479164116679775>.
- Karam S.L., Dendy J., Polu S., Blonde L. Overview of Therapeutic Inertia in Diabetes: Prevalence, Causes, and Consequences. *Diabetes Spectr.* 2020;33(1):8–15. <https://doi.org/10.2337/ds19-0029>.

14. Khan H, Lasker S.S., Chowdhury T.A. Exploring Reasons for Very Poor Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2011;5(4):251–255. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2011.07.001>.
15. Mauricio D., Meneghini L., Seufert J., Liao L., Wang H., Tong L. et al. Glycaemic Control and Hypoglycaemia Burden in Patients with Type 2 Diabetes Initiating Basal Insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1155–1164. <https://doi.org/10.1111/dom.12927>.
16. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical Inertia to Insulin Initiation and Intensification in the UK: A Focused Literature Review. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.09.003>.
17. Lovre D., Fonseca V. Benefits of Timely Basal Insulin Control in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):295–301. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.018>.
18. Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L., Andersen M., Davies M.J. Clinical Inertia in People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of More Than 80,000 People. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411–3417. <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>.
19. Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., Wolden M.L., Khunti K. Delay in Treatment Intensification Increases the Risks of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>.
20. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal Insulin Analogues in the Management of Diabetes Mellitus: What Progress Have We Made? *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):104–119. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2469>.
21. Brown A., Guess N., Dornhorst A., Taheri S., Frost G. Insulin-Associated Weight Gain in Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients: What Can Be Done? *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1655–1668. <https://doi.org/10.1111/dom.13009>.
22. Zhou Z., Sun B., Huang S., Zhu C., Bian M. Glycemic Variability: Adverse Clinical Outcomes and How to Improve It? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>.
23. Vora J., Heise T. Variability of Glucose-Lowering Effect as a Limiting Factor in Optimizing Basal Insulin Therapy: A Review. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):701–712. <https://doi.org/10.1111/dom.12087>.
24. Umpierrez G.E., Kovatchev B.P. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. 2018;356(6):518–527. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.09.010>.
25. Tibaldi J.M. Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters. *Adv Ther*. 2012;29(7):590–619. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0034-8>.
26. Pettus J., Santos Cavaia T., Tamborlane W.V., Edelman S. The Past, Present, and Future of Basal Insulins. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(6):478–496. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2763>.
27. Dailey G., Lavernia F. A Review of the Safety and Efficacy Data for Insulin Glargine 300 units/mL, a New Formulation of Insulin Glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1107–1114. <https://doi.org/10.1111/dom.12531>.
28. Sutton G., Minguet J., Ferrero C., Bramlage P. U300, A Novel Long-Acting Insulin Formulation. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(12):1849–1860. <https://doi.org/10.1517/14712598.2014.970633>.
29. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M., Muehlen-Bartmer I., Bizet F., Home P.D. New Insulin Glargine 300 units/mL versus Glargine 100 units/mL in People with Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755–2762. <https://doi.org/10.2337/dc14-0991>.
30. Ghosh S., Ghosh R. Glargine-300: An Updated Literature Review on Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *World J Diabetes*. 2020;11(4):100–114. <https://doi.org/10.4239/wjdv.11.4.100>.
31. Yki-Järvinen H., Bergenstal R.M., Bolli G.B., Ziemien M., Wardecki M., Muehlen-Bartmer I. et al. Glycaemic Control and Hypoglycaemia with New Insulin Glargine 300 U/mL versus Insulin Glargine 100 U/mL in People with Type 2 Diabetes Using Basal Insulin and Oral Antihyperglycaemic Drugs: the EDITION 2 Randomized 12-Month Trial Including 6-Month Extension. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1142–1149. <https://doi.org/10.1111/dom.12532>.
32. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M., Ziemien M., Sestakauskas K., Goyeau H., Home P.D. New Insulin Glargine 300 U/mL Compared with Glargine 100 U/mL in Insulin-Naïve People with Type 2 Diabetes on Oral Glucose-Lowering Drugs: A Randomized Controlled Trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):386–394. <https://doi.org/10.1111/dom.12438>.
33. Ritzel R., Roussel R., Bolli G.B., Vinet L., Brulle-Wohlhueter C., Glezer S., Yki-Järvinen H. Patient-Level Meta-Analysis of the EDITION 1, 2 and 3 Studies: Glycaemic Control and Hypoglycaemia with New Insulin Glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):859–867. <https://doi.org/10.1111/dom.12485>.
34. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R., Bosnyak Z., Devisme C., Call A.M.G. et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147–2154. <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>.
35. Kulozik F., Hasslacher C. Insulin Requirements in Patients with Diabetes and Declining Kidney Function: Differences between Insulin Analogues and Human Insulin? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4(4):113–121. <https://doi.org/10.1177/2042018813501188>.
36. Haluzik M., Philis-Tsimikas A., Bosnyak Z., Müller-Wieland D., Lauand F., Melas-Melt L. et al. Differences in HbA1c-Lowering Effect and Hypoglycemia Risk between GLA-300 and IDeg According to Renal Function in the BRIGHT Trial. *Diabetes*. 2019;68(Suppl 1):146-OR. <https://doi.org/10.2337/db19-146-OR>.
37. Haluzik M., Cheng A., Müller-Wieland D., Westerbacka J., Bosnyak Z., Lauand F. et al. Differential Glycaemic Control with Basal Insulin Glargine 300 U/mL versus Degludec 100 U/mL According to Kidney Function in Type 2 Diabetes: A Subanalysis from the BRIGHT Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(8):1369–1377. <https://doi.org/10.1111/dom.14043>.
38. Freeman J. Management of Hypoglycemia in Older Adults with Type 2 Diabetes. *Postgrad Med*. 2019;131(4):241–250. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1578590>.
39. Russell-Jones D., Dauchy A., Delgado E., Dimitriadis G., Frandsen H.A., Popescu L. et al. Take Control: A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety Of Self- versus Physician-Managed Titration of Insulin Glargine 300 U/mL in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1615–1624. <https://doi.org/10.1111/dom.13697>.
40. Almalki M.H., Alshahrani F. Options for Controlling Type 2 Diabetes during Ramadan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:32. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00032>.
41. Hassanein M., Akif Buyukbese M., Malek R., Pilorget V., Naqvi M., Berthou B. et al. Real-World Safety and Effectiveness of Insulin Glargine 300 U/mL in Participants with Type 2 Diabetes Who Fast during Ramadan: The Observational ORION Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108189. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108189>.

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медицинский университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; lana@obsudim.ru

Шинкин Михаил Викторович, научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических нарушений, врач эндокринолог отделения диагностики и общей терапии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; jendis@ya.ru

Михеева Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая отделением диагностики и общей терапии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ol.miheeva@mknc.ru

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lana@obsudim.ru

Mikhail V. Shinkin, Researcher, Department of Endocrine and Metabolic Disorders, Endocrinologist, Department of Diagnostics and General Therapy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; jendis@ya.ru

Olga M. Mikheeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Diagnostics and General Therapy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; ol.miheeva@mknc.ru

Дифференциальный диагноз полинейропатий при сахарном диабете

В.Н. Храминин, ORCID: 0000-0002-5161-7743, Khramilin_RGMU@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Диабетическая полинейропатия (ДПН) гетерогенна по клиническому течению и паттерну поражения периферической нервной системы. В зависимости от первичного поражения толстых или тонких нервных волокон возможны различные начало, течение и клинические проявления полинейропатии. У пациентов с сахарным диабетом высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы. При верификации диагноза ДПН необходимо проводить дифференциальный диагноз с целым рядом заболеваний: паранеопластические, метаболические нейропатии, нейропатии при васкулитах, токсические, аутоиммунные, воспалительные и наследственные нейропатии. Сахарный диабет не всегда является единственной причиной развития полинейропатии, до 50% всех случаев поражения периферической нервной системы при сахарном диабете имеют дополнительные причины. Диагноз ДПН является диагнозом исключения. Развитие полинейропатии у пациентов с длительностью сахарного диабета 1-го типа менее 5 лет, отсутствие нефропатии и/или ретинопатии, асимметрия в симптомах и признаках, преобладание моторной симптоматики, начало с поражения верхних конечностей, быстрая прогрессия симптоматики и неврологического дефицита должны аргументировать врача к дифференциально-диагностическому поиску. Также следует учитывать особенности пациента (пожилой возраст, вегетарианство, хроническое употребление алкоголя), медикаментозные и токсические воздействия в анамнезе (прием метформина ≥ 3 лет и ≥ 2 г/сут; цитостатики, химиотерапия, тяжелые металлы), семейный анамнез нейропатии. Лечебная тактика должна быть индивидуализирована и учитывать полиэтиологичность полинейропатии. Цель настоящего обзора – обсуждение наиболее частых причин поражения периферической нервной системы при сахарном диабете и особенностей дифференциальной диагностики с диабетической полинейропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, дифференциальный диагноз, периферические нейропатии, токсические полинейропатии, дефицит витаминов группы В

Для цитирования: Храминин В.Н. Дифференциальный диагноз полинейропатий при сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2021;(12):256–265. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-256-265>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis of polyneuropathies in diabetes mellitus

Vladimir N. Khramilin, ORCID: 0000-0002-5161-7743, Khramilin_RGMU@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Diabetic polyneuropathy (DPN) is heterogeneous in its clinical course and clinical manifestations. Depending on the primary lesion of large or small nerve fibers, different onset, course and clinical manifestations of polyneuropathy are possible. In patients with diabetes, the incidence of associated lesions of the peripheral nervous system is high. When verifying the diagnosis of DPN, it is necessary to carry out a differential diagnosis with a number of diseases: paraneoplastic neuropathies, metabolic neuropathies, neuropathies in vasculitis, toxic neuropathies, autoimmune neuropathies, inflammatory neuropathies and hereditary neuropathies. Diabetes is not the only cause of polyneuropathy. Up to 50% of all cases of polyneuropathies in diabetes have additional causes. Diagnosis of diabetic polyneuropathy - diagnosis of exclusion. The development of polyneuropathy in patients with a duration of type 1 diabetes less than 5 years, the absence of nephropathy and / or retinopathy, asymmetry in symptoms and signs, the predominance of motor symptoms, beginning with upper limb lesions, rapid progression should justify the doctor for differential diagnostic search. You should also take into account the characteristics of the patient (old age, vegetarianism and alcohol use), medical and toxic effects (taking metformin > 3 years and > 2 g / day; cytostatics, chemotherapy, heavy metals), family history of neuropathy. Therapeutic tactics should be individualized and take into account the polyneuropathy polyetiology. The purpose of this review is to discuss the most common reasons peripheral neuropathy in diabetes mellitus. The differential diagnosis of the diabetic polyneuropathy is the focus of this article.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, differential diagnosis of polyneuropathies, peripheral neuropathy, toxic neuropathies, deficiency of vitamins B

For citation: Khramilin V.N. Differential diagnosis of polyneuropathies in diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):256–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-256-265>.

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

ВВЕДЕНИЕ

История изучения диабетической нейропатии начинается с 1864 г., когда ее впервые описал Шарль-Якоб Маршал де Кальви (Charles Jacob Marchal de Calvi) [1]. Полинейропатия – одно из самых частых хронических осложнений сахарного диабета (СД), выявляемое почти у 50% пациентов [2]. Клинические проявления полинейропатии при СД крайне разнообразны и нередко имитируют различные заболевания, в связи с чем часто являются причиной обращения больных не к узкому специалисту, а к врачам других специальностей, что затягивает сроки назначения соответствующего лечения.

Диабетическая нейропатия проявляется симптомами и/или признаками дисфункции периферической нервной системы у больных СД при исключении всех других возможных причин ее развития [3]. В структуре неврологических осложнений СД диабетическая дистальная полинейропатия занимает первое место, около 70% поражения периферической нервной системы приходится именно на дистальную симметричную полинейропатию [4].

Частота выявления диабетической полинейропатии (ДПН) при СД 2-го типа составляет 10–15% при впервые выявленном СД 2-го типа [5, 6] и 50% при увеличении длительности СД 2-го типа более 10 лет [7, 8]. Распространенность ДПН при СД 1-го типа достигает как минимум 20% при длительности диабета 20 лет и более [9–12].

Диабетическая дистальная полинейропатия представляет собой симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон (length-dependent polyneuropathy), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска, сопровождающуюся клинической симптоматикой или без таковой, при исключении других этиологических причин [13].

ДПН гетерогенна по клиническому течению и паттерну поражения периферической нервной системы. В зависимости от первичного поражения толстых или тонких нервных волокон возможны различные начало, течение и клинические проявления полинейропатии [13].

Характерной чертой ДПН является симметричное снижение дистальной чувствительности. Степень сенсорных нарушений может колебаться от легких, субклинических (которые диагностируются только по изменениям электрофизиологических тестов) до тяжелых сенсомоторных расстройств, сопровождающихся полной потерей чувствительности и дистальными парезами. На фоне симметричных сенсомоторных расстройств могут выявляться симптомы ДПН, в т. ч. и болевые.

Типичная сенсорно-моторная или преимущественно сенсорная полинейропатия со смешанным паттерном поражения разных типов нервных волокон наиболее типична и составляет более 80% всех вариантов клинического течения ДПН. Достаточно редким вариантом является острая сенсорная диабетическая полинейропатия

с преимущественным поражением тонких нервных волокон. Возможны как минимум два клинических варианта: острая болевая сенсорная полинейропатия тонких нервных волокон (синдром Элленберга, диабетическая нейропатическая кахексия) и острая болевая нейропатия, индуцированная лечением (ятрогенная, инсулиновые невриты). Для последней характерно развитие острой болевой и автономной симптоматики в течение 8 нед. с момента значимого снижения гликемии [14].

ДПН как в болевой, так и в безболевой форме тесно связана с сопутствующими состояниями, такими как диабетическая нефропатия и ретинопатия, депрессия, расстройства сна и образование язвенных дефектов стоп. Рочестерское исследование (Rochester Diabetic Neuropathy Study) выявило значительную ассоциацию у пациентов с ДПН, ретинопатией и нефропатией. Другие нейропатии с ретинопатией и нефропатией не ассоциированы [15].

У пациентов с СД высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы. При верификации диагноза ДПН необходимо проводить дифференциальный диагноз с целым рядом заболеваний: паранеопластические нейропатии (карциномы, миелома, лейкозы, лимфомы), травматические и компрессионные нейропатии, группа воспалительных нейропатий (лепра, саркоидоз, болезнь Лайма, ВИЧ-инфекция), метаболические/эндокринные нейропатии (уремия, пернициозная анемия, гипотиреоз, порфирия), нейропатии при васкулитах, токсические нейропатии (алкогольная, отравления тяжелыми металлами, лекарственные нейропатии), аутоиммунные нейропатии (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), мультифокальная моторная нейропатия, синдром Гийена – Барре), наследственные нейропатии [16].

Болевые синдромы, которые могут имитировать болевую ДПН, включают в себя тарзальный туннельный синдром, остеоартрит, идиопатическую дистальную нейропатию, эритромелалгию (болезнь Митчелла). Наличие в анамнезе травмы, необъяснимой потери массы тела, злоупотребления препаратами, недержание мочи и кала, применение системных ГКС, инфицирование ВИЧ, гипертермии выше 38 °С, наличие злокачественных новообразований являются поводом для консультации других специалистов. Иными поводами для обращения являются диабетические мононейропатии, наличие моторных признаков и асимметрии.

До 50% всех случаев поражения периферической нервной системы при СД имеют дополнительные причины [15, 17, 18]. В Рочестерском исследовании диабетической нейропатии было показано, что в 10% случаев полинейропатия у пациентов с СД не была связана с основным заболеванием [15]. Наиболее частыми причинами полинейропатий, не связанных с СД, были наследственные и алкогольная полинейропатии. В исследовании P. Lozeron et al. [18], проведенным во Франции и включавшем 100 пациентов с СД и симптомной нейропатией, было показано, что в трети случаев имеются дополнительные причины поражения периферической

нервной системы. Наиболее частыми причинами нейропатий были хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия, алкогольная полинейропатия и васкулит [18].

В американском ретроспективном исследовании у 53% пациентов с СД была выявлена дополнительная причина полинейропатии. Более того, 25% пациентов имели больше чем одну дополнительную причину. Основными этиологическими причинами полинейропатий были нейротоксические лекарства, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина B12 и нарушение функции почек [17].

Таким образом, достаточно часто имеется несколько причин развития разных типов нейропатий при СД. Более того, необходимо принимать во внимание и возможность развития различных подтипов дистальной полинейропатии и острой болевой полинейропатии с преимущественным поражением тонких нервных волокон как вне связи с СД, так и индуцированной лечением.

Крайне важным являются детальный анализ анамнеза, жалоб пациента и полноценное неврологическое обследование [19].

Цель настоящего обзора – обсуждение наиболее частых причин поражения периферической нервной системы при СД, особенностей диагностики и лечения сочетанных полинейропатий и дифференциальной диагностики с диабетической полинейропатией.

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Алкоголь

Для алкогольной полинейропатии в отсутствие дефицита тиамин типичны преимущественно сенсорное поражение и медленная прогрессия. В клинической симптоматике преобладают боли, жжение, возможно развитие автономной симптоматики (поражение парасимпатического отдела), что рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [20].

Экспериментальные исследования на животных без дефицита тиамин показали, что этанол или его метаболиты оказывают прямой токсический эффект, вызывая аксональную дегенерацию. Эти данные поддерживаются исследованиями у людей: алкогольная полинейропатия без сопутствующего дефицита тиамин развивается главным образом по сенсорному типу с преимущественным поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон [21, 22].

Употребление алкоголя при СД связано не только с риском развития полинейропатии. Так, разовое употребление более 300 г крепкого алкоголя увеличивает риск острых осложнений (гипогликемию, кетоацидоз, гипертоническую кому), а хроническое употребление ассоциировано с риском гипогликемий, особенно тяжелых, увеличением риска ретинопатии, эректильной дисфункции, риском лекарственных взаимодействий, развитием дислипидемии, повышением АД, увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности. Частота полинейропатии среди госпитализирован-

ных больных с впервые выявленным СД 2-го типа, по нашим данным, достигает 43,1%, при этом истинная ДПН диагностируется у 31,2% обследованных, а у 11,9% пациентов полинейропатия носит смешанный характер и связана с хроническим злоупотреблением алкоголем. Употребление алкоголя не влияет на частоту развития полинейропатии в дебюте СД, однако в случае развития определяет ее более тяжелое течение [23]. С учетом высокой частоты развития полинейропатии, носящей смешанный характер, представляется целесообразной комбинированная терапия с применением тиоктовой кислоты и нейротропных витаминов группы В.

Нарушение функции почек (уремия)

Типичным для уремии является развитие дистальной сенсорно-моторной полинейропатии. Тяжесть неврологических нарушений напрямую коррелирует со степенью уремии. Хотя у большинства пациентов с хронической почечной недостаточностью есть субклиническая полинейропатия, значительный клинический прогресс полинейропатии типичен при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 12 мл/мин/1,73 см² [24, 25].

Характерно развитие парестезий, гипералгезии, судорог, зуда и дистального снижения чувствительности, при прогрессии процесса возможно присоединение мышечной слабости и атрофии мышц конечностей. В основе развития полинейропатии лежит аксональное поражение тонких и толстых нервных волокон с последующим развитием вторичной демиелинизации. Типичны сопутствующие автономные нарушения: нестабильность АД, ортостатическая гипотензия, гипогидроз, желудочно-кишечная гипокинезия и эректильная дисфункция.

Количественное сенсорное тестирование выявляет нарушение вибрационной и тепловой температурной чувствительности. Парадоксально, но у части пациентов восприятие холодных стимулов может быть сохранено (до 42% пациентов) [26].

Точный этиопатогенез полинейропатии до конца не изучен. Предполагается участие целого ряда токсичных и метаболических факторов, таких как накопление средних молекул (500–2 000 D), не удаляющихся диализом, нарушения минерального обмена (кальций), паратгормон, миоинозитол, метилгуанидин, β_2 -микроглобулин и гиперкалиемия [25, 27].

Лечение полинейропатии у пациентов с нарушенной функцией почек – сложная задача, требующая оценки безопасности применения лекарственных препаратов и риска межлекарственных взаимодействий, выбор оптимальной дозы и кратности назначения.

В качестве препарата выбора для лечения болевой ДПН у пациентов с нарушенной функцией почек может использоваться тиоктовая кислота, характеризующаяся высокой безопасностью у коморбидных пациентов, при этом не требующая коррекции доз. Антидепрессанты применяются крайне ограниченно из-за риска нежелательных явлений и потенциальных лекарственных взаи-

модействий. Габапентин и прегабалин практически не метаболизируются, и большая часть выводится почками в неизмененном виде. Риск падений, переломов и когнитивных нарушений на габапентиноидах имеет дозозависимый характер [28]. Не рекомендовано превышать разовые дозы 300 мг для габапентина и 100 мг для прегабалина. Габапентин назначается в дозе 100–300 мг 3 р/нед после диализа, прегабалин 25–75 мг/сут или 75 мг 3 р/нед после диализа. В реальной практике дозы значительно выше, и это неприемлемо [28, 29].

Лекарственные нейропатии

Полинейропатия является достаточно частым осложнением применения потенциально нейротоксичных лекарственных препаратов, в первую очередь химиотерапевтических средств: винкристина, препаратов платины, таксанов, бортезомиба и др. [30, 31].

Риск развития полинейропатии определяется не только степенью нейротоксичности препарата, его дозой, временем экспозиции, но и сочетанной патологией. Риск реализации нейротоксичности и развития нейропатии, а также ее тяжесть, существенно выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями периферической нервной системы, с СД, злоупотребляющих алкоголем, с наследственными нейропатиями [30, 31]. Такие препараты как амиодарон, метронидазол, дапсон, изониазид, этамбутол, фенитоин, нитрофураны, антиретровирусные препараты также способны вызывать развитие полинейропатии [30, 31].

В ряде исследований доказана нейротоксичность фторхинолонов [32]. В частности, в крупном популяционном исследовании D. Morales et al. установлено повышение риска развития полинейропатии после приема фторхинолонов у пациентов без СД, риск ассоциирован с длительностью терапии и кумулятивной дозой антибиотиков [33].

СД следует рассматривать как дополнительный фактор риска реализации лекарственной токсичности [34].

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

До 10% периферических нейропатий, классифицируемых как идиопатические, могут быть ассоциированы с патологическими иммуноглобулинами и развиваться за счет как антител-зависимого поражения миелиновой оболочки, так и отложения амилоида [35–37].

Периферические нейропатии наиболее часто связаны с первичным амилоидозом, миеломной болезнью, криоглобулинемией, макроглобулинемией Вальденстрема, неходжкинской лимфомой, хроническими лейкозами, болезнью Каслмана. В большинстве случаев развивается генерализованная дистальная полинейропатия с преимущественным поражением толстых нервных волокон и нарушением соответствующих типов периферической чувствительности, парестезиями, болезненными симптомами, развиваются шаткость, неустойчивость, мышечная слабость, атаксия. В ряде случаев возможно появление автономных нарушений [19].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ

Наиболее частыми причинами витамин-дефицитных нейропатий являются дефицит витамина В12 (цианокобаламина), В1 (тиамина) и В6 (пиридоксина) [38].

Дефицит В12

Витамин В12 не синтезируется в организме человека и на 100% поступает с пищей. Генерализованная дистальная полинейропатия – наиболее типичное проявление дефицита В12. Нередко причиной его дефицита является пернициозная анемия. Стоит помнить, что это аутоиммунное заболевание, и оно нередко сочетается с другой аутоиммунной патологией (болезнью Грейвса, витилиго, гипопаратиреозом, гипотиреозом, СД 1-го типа, первичной недостаточностью надпочечников, ревматоидным артритом, болезнью Крона). Дефицит В12 может развиваться как следствие гастрэктомии, бариатрических операций, при воспалительных заболеваниях кишечника, дивертикулите и резекции подвздошной кишки. Достаточно частой причиной дефицита является длительная терапия метформином: выявляется у 31% пациентов при лечении данным препаратом (контроль 3%), при этом степень дефицита В12 коррелирует с суточной дозой и длительностью терапии. Дефицит В12 на фоне приема метформином ассоциирован с более тяжелым течением ДПН (медиа-на ТССС: 10 vs 5) [39].

В случае развития полинейропатии у пациента с СД, принимающего метформин, необходимо исключить в качестве причины ее развития дефицит В12. Клиническое ухудшение течения ДПН, пожилой возраст, длительность терапии метформином более 3 лет в дозе ≥ 2 г в сутки, вегетарианство, алкоголизм, длительный прием антагонистов гистаминовых H2-рецепторов, ингибиторов протонной помпы, антацидов, бариатрическая хирургия в анамнезе, заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, хронический гастрит, глистная инвазия, болезнь Крона) – вот неполный перечень клинических ситуаций, требующих исключения дефицита В12 [40]. В исследовании J. Kim et al. суточная доза метформина ≥ 1 500 мг определена как фактор риска развития дефицита В12 [41].

Типичны сенсорные нарушения, развитие парестезий, онемения в нижних конечностях, реже в процесс вовлекаются руки. Поражение носит генерализованный характер, однако в большей степени затрагиваются толстые нервные волокна. Возможно присоединение когнитивных, поведенческих нарушений, гиперрефлексии [42].

Неврологические нарушения обычно развиваются при уровне В12 ниже 200 пг/мл (148 пмоль/л) и наиболее развернуты при уровне ниже 100 пг/мл. При наличии нескольких факторов риска развития дефицита В12 и полинейропатии у больного СД 2-го типа на метформине уровень В12 в 200–300 пг/мл (148–221 пмоль/л) уже стоит рассматривать как подозрительный и вероятный фактор поражения периферической нервной системы [19, 40].

Типичным для дефицита В12 является повышение плазменных уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Гематологические симптомы дефицита В12 (макроцитоз, анемия) не являются обязательными и могут отсутствовать у пациентов с неврологическими проявлениями [38].

При наличии факторов риска дефицита В12 необходим мониторинг уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов 1 раз в год. Для пациентов высокого риска возможно определение уровня В12 раз в 2–3 года. Рекомендованная Institute of Medicine (IOM) дневная доза В12 – 2,4 мкг/сут, и доза В12 в большинстве мульти-витаминов (6 мкг) может оказаться недостаточной для коррекции его дефицита у больных СД: наиболее целесообразно и экономически выгодно разовое введение 1 000 мкг/сут внутримышечно 1 раз в год всем больным с СД, получающим метформин [40, 43, 44].

При выявлении дефицита В12 обычно назначают следующую схему лечения В12: 100 мкг (1 мг)/сут внутримышечно – 1 нед., далее 1 мг/нед – 4 нед.

Дефицит тиамина (В1)

Причинами развития дефицита В1 являются нервная анорексия, строгая диета, повторяющаяся рвота, мальабсорбция, бариатрические операции [45]. Важной причиной дефицита тиамина является хронический алкоголизм, в результате которого снижается поступление тиамина с пищей и нарушается гастроинтестинальный транспорт. Дефицит тиамина приводит к нарушению синтеза АТФ и накоплению лактата. Неврологическими осложнениями дефицита тиамина являются бери-бери, синдром Корсакова, энцефалопатия Вернике. Сухая форма бери-бери характеризуется развитием дистальной аксональной сенсорной полинейропатии, проявляющейся жжением, парестезиями в области стоп, гипорефлексией, судорогами и другими болевыми симптомами. Возможны нарушения со стороны автономной нервной системы. Влажная форма бери-бери характеризуется развитием сердечной недостаточности и периферической полинейропатии. Для диагностики исследуют активность эритроцитарной транслугтаминазы, так как уровень тиамина плазмы не отражает тканевые концентрации тиамина. С целью коррекции дефицита назначают 100 мг тиамина внутривенно на 1 нед. с дальнейшей пероральной поддержкой [22, 38].

Дефицит пиридоксина (В6)

Периферическая полинейропатия как результат дефицита пиридоксина обычно является следствием приема ряда лекарственных препаратов (изониазид, пеницилламин, гидралазин). Самостоятельное развитие дефицита В6 с поражением периферической нервной системы крайне маловероятно [46].

Более значимым клиническим воздействием на периферическую нервную систему обладает избыток В6. Поступление токсичных доз пиридоксина может привести к развитию выраженной сенсорной полинейропатии и/или ганглиопатии с нарушением тактильной чувстви-

тельности, сенсорной атаксии и арефлексии [47]. Развитие пиридоксин-индуцированной полинейропатии возможно при приеме более 200 мг/сут длительностью более 4 мес. [48].

ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

По мнению ряда исследователей, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) у пациентов с СД встречается чаще, чем в общей популяции [49, 50]. Однако количество эпидемиологических исследований в этом направлении мало, их данные противоречивы, что не позволяет однозначно утверждать о подобном факте [51].

Типичным является сочетание сенсорных нарушений с моторной симптоматикой, нередко проявление мышечной слабости доминирует в клинической картине, что крайне нехарактерно для диабетической полинейропатии. Также возможна прогрессия симптоматики в среднем за 8 нед. и более. Заболевание развивается во взрослом возрасте, средний возраст дебюта – 48 лет, несколько чаще у мужчин и, как правило, отсутствуют указания на перенесенную ранее инфекцию [52–54].

Диагноз ХВДП основывается на результатах клинического, нейрофизиологического исследований и анализе цереброспинальной жидкости. Характерна проксимальная и дистальная мышечная слабость в сочетании с сенсорными нарушениями. Возможно наличие парестезий, однако выраженная болевая симптоматика, как правило, отсутствует. Нередко выявляется диспропорция в выраженной мышечной слабости при незначительной визуальной атрофии мышц. Толстые нервные волокна поражаются в большей степени (нарушаются проприоцепция, вибрационная чувствительность), чем тонкие нервные волокна (нарушение температурной и болевой чувствительности). Рефлексы нарушены или отсутствуют. Менее чем в 10% случаев возможно преобладание сенсорной симптоматики. Вовлечение краниальных нервов, бульбарный синдром, нарушение функции дыхательных мышц являются редкостью [52, 53].

ХВДП следует подозревать во всех случаях прогрессирующей симметричной или асимметричной полирадикулонейропатии, характеризующейся рецидивирующим или прогрессирующим течением на протяжении более 2 мес., у больных с полинейропатией, слабостью в проксимальных группах мышц, нарушением вибрационного и мышечно-суставного чувства, отсутствием сухожильных рефлексов без выраженных парезов [54, 55].

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Наследственные нейропатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Клиническая классификация наследственных нейропатий предполагает подразделение их на три основные группы: наследственные моторно-сенсорные нейропатии, наследственные мотор-

ные нейропатии и наследственные сенсорные и сенсорные и автономные нейропатии. В соответствии с электро-нейромиографическими и гистопатологическими критериями выделяют два основных типа наследственных нейропатий: демиелинизирующий и аксональный. Демиелинизирующие поражения встречаются значительно чаще аксональных. Преимущественно аксональный тип поражения характерен для наследственной сенсорной и автономной нейропатии (НСАН) (описано 5 типов) [56].

Наследственная сенсорная и автономная нейропатия (НСАН) 1-го типа наиболее схожа с ДПН и требует проведения дифференциального диагноза [19]. НСАН 1-го типа наследуется по аутосомно-доминантному типу. Типична манифестация на втором десятилетии жизни. К проявлениям НСАН 1-го типа относятся расстройство чувствительности в дистальных отделах конечностей, преимущественно температурной и болевой чувствительности при относительно редком нарушении тактильной чувствительности и проприоцепции, интенсивные, жгучие боли в ногах, ангиодроз, трофические язвы стоп и голеней, акральные поражения пальцев, стрессовые переломы, повышенный риск развития остеомиелита [19].

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

Паранеопластические нейропатии достаточно редки и представляют собой нейроиммунологическое осложнение онкопроцесса. Они имеют подострое начало, характеризуются прогрессирующим течением и наиболее часто развиваются при мелкоклеточной карциноме легких, раке яичников, раке молочной железы, лимфомах и тимоме. Поражение носит смешанный характер, в процесс вовлекаются и тонкие, и толстые нервные волокна, возможно развитие автономных нарушений [19].

ГИПОТИРЕОЗ

Распространенность гипотиреоза в популяции достаточно высока и увеличивается с возрастом. СД ассоциирован со значительным повышением риска развития гипотиреоза [57].

Неврологические проявления гипотиреоза многообразны: миопатия, туннельные нейропатии, дистальная полинейропатия, сонливость, заторможенность, снижение памяти, брадикардия, повышение риска развития депрессий. Наиболее часто развиваются туннельные нейропатии и полинейропатия. Важным моментом в лечении пациентов является достижение и поддержание эутиреоза, на фоне чего возможно исчезновение клинической и неврологической симптоматики [58].

Также следует отметить возможность развития полинейропатий на фоне различных хронических инфекций, например ВИЧ. В данном случае полинейропатия может быть ассоциирована не только с инфекцией, но и являться результатом применения лекарственных препаратов. Также отмечено, что СД повышает риск развития полинейропатии у данной категории пациентов [59].

Васкулиты и заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, реде склеродермия) могут приводить к развитию сенсорно-моторной полинейропатии и/или мультифокальным формам поражения, возможно развитие автономных нарушений [19]. Другими редкими причинами поражения периферической нервной системы могут быть синдром Шегрена, саркоидоз, целиакия [19].

Таким образом, СД – не всегда единственная причина развития полинейропатии, ДПН является диагнозом исключения. Любой случай нетипичного течения полинейропатии должен сопровождаться дифференциально-диагностическим поиском [60, 61]:

- длительность СД 1-го типа менее 5 лет;
- выраженная полинейропатия без нефропатии и/или ретинопатии;
- асимметрия в симптомах и признаках;
- преобладание моторной симптоматики;
- начало с поражения верхних конечностей;
- быстрая прогрессия симптоматики и неврологического дефицита;
- особенности пациента (пожилой возраст, вегетарианство и т. п.) и наличие заболеваний с возможностью поражения периферической нервной системы;
- хроническое употребление алкоголя;
- медикаментозные и токсические воздействия в анамнезе (прием метформина ≥ 3 лет и ≥ 2 г/сут; цитостатики, химиотерапия, тяжелые металлы и др.);
- семейный анамнез нейропатии;
- наличие других неврологических синдромов вне рамок ДПН.

Лечебная тактика должна быть индивидуализирована и учитывать полиэтиологичность полинейропатии. В большинстве случаев, помимо этиотропной терапии, назначаются метаболические препараты, в частности тиоктовая кислота, которая рассматривается как важный компонент лечения диабетической, алкогольной полинейропатий и целого ряда других заболеваний периферической нервной системы. Тиоктовая кислота может рассматриваться как универсальный компонент комбинированной терапии метаболических и токсических полинейропатий. Наличие выраженной нейропатической боли подразумевает назначение антиноцицептивной терапии (габапентин, прегабалин, дулоксетин, амитриптилин) в соответствии с действующими рекомендациями [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования подтверждают, что до 50% пациентов с ДПН могут иметь как минимум одну дополнительную причину развития полинейропатии, а часть пациентов – более одной. Диагноз ДПН является диагнозом исключения. Любой случай нетипичного течения полинейропатии должен сопровождаться дифференциально-диагностическим поиском.



Поступила / Received 17.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

- Boulton A.J., Malik R.A. Diabetic Neuropathy. *Med Clin North Am.* 1998;82(4):909–929. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70029-8](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70029-8).
- Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
- Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the Diagnosis and Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508–514. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199806\)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199806)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L).
- Melton L.J., Dyck P.J. Clinical Features of the Diabetic Neuropathies: Epidemiology. In: Dyck P.J., Thomas P.K., Asbury A.K., Winegrad A.I., Porte DJ (eds). *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. pp. 27–35.
- Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A Multicentre Study of the Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150–154. <https://doi.org/10.1007/BF00400697>.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–853. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)07019-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)07019-6/fulltext).
- Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0528-7>.
- Pop-Busui R., Lu J., Brooks M.M., Albert S., Althouse A.D., Escobedo J. et al. Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3208–3215. <https://doi.org/10.2337/dc13-0012>.
- Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V.K., Bass E.B., Manjoo Q. et al. Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 1989;38(11):1456–1461. <https://doi.org/10.2337/diab.38.11.1456>.
- Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy and Its Relation to Glycaemic Control and Potential Risk Factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996;39(11):1377–1384. <https://doi.org/10.1007/s001250050586>.
- Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P.A. et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1090–1096. <https://doi.org/10.2337/dc10-1941>.
- Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31–38. <https://doi.org/10.2337/dc13-2114>.
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
- Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes: An Acute, Iatrogenic Complication of Diabetes. *Brain.* 2015;138(Pt 1):43–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The Prevalence by Staged Severity of Various Types of Diabetic Neuropathy, Retinopathy, and Nephropathy in a Population-Based Cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>.
- Huizinga M.M., Peltier A. Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centered Review. *Clin Diabetes.* 2007;25(1):6–15. <https://doi.org/10.2337/diaclin.25.1.6>.
- Gorson K.C., Ropper A.H. Additional Causes for Distal Sensory Polyneuropathy in Diabetic Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(3):354–358. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075119>.
- Lozeron P., Nahum L., Lacroix C., Robert A., Guglielmi J.M., Said G. Symptomatic Diabetic and Non-Diabetic Neuropathies in a Series of 100 Diabetic Patients. *J Neurol.* 2002;249(5):569–575. <https://doi.org/10.1007/s004150200066>.
- Freeman R. Not All Neuropathy in Diabetes is of Diabetic Etiology: Differential Diagnosis of Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2009;9(6):423–431. <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0069-7>.
- Johnson R.H., Robinson B.J. Mortality in Alcoholics with Autonomic Neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(4):476–480. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.4.476>.
- Koike H., Mori K., Misu K., Hattori N., Ito H., Hirayama M., Sobue G. Painful Alcoholic Polyneuropathy with Predominant Small-Fiber Loss and Normal Thiamine Status. *Neurology.* 2001;56(12):1727–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1727>.
- Koike H., Iijima M., Sugiura M., Mori K., Hattori N., Ito H. et al. Alcoholic Neuropathy is Clinicopathologically Distinct from Thiamine-Deficiency Neuropathy. *Ann Neurol.* 2003;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>.
- Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю., Зеновко М.Е. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2. *Врач.* 2009;(5):40–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12415689>.
- Bolton C.F., McKeown M.J., Chen R., Toth B., Remtulla H. Subacute Uremic and Diabetic Polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1997;20(1):59–64. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199701\)20:1<59::aid-mus8>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199701)20:1<59::aid-mus8>3.0.co;2-g).
- Krishnan A.V., Kiernan M.C. Uremic Neuropathy: Clinical Features and New Pathophysiological Insights. *Muscle Nerve.* 2007;35(3):273–290. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>.
- Susser E., Sprecher E., Yarnitsky D. Paradoxical Heat Sensation in Healthy Subjects: Peripherally Conducted by A Delta or C Fibres? *Brain.* 1999;122(Pt 2):239–246. <https://doi.org/10.1093/brain/122.2.239>.
- Krishnan A.V., Phoon R.K., Pussell B.A., Charlesworth J.A., Kiernan M.C. Sensory Nerve Excitability and Neuropathy in End Stage Kidney Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(4):548–551. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.079988>.
- Ishida J.H., McCulloch C.E., Steinman M.A., Grimes B.A., Johansen K.L. Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1970–1978. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010096>.
- Davison S.N., Koncicki H., Brennan F. Pain in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Semin Dial.* 2014;27(2):188–204. <https://doi.org/10.1111/sdi.12196>.
- Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-Induced Neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13(1):27–46. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x>.
- Umapathi T., Chaudhry V. Toxic Neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(5):574–580. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000180158.34713.aa>.
- Estofan L.J.F., Naydin S., Gliebus G. Quinolone-Induced Painful Peripheral Neuropathy: A Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018;6:2324709617752736. <https://doi.org/10.1177/2324709617752736>.
- Morales D., Pacurariu A., Slattery J., Pinheiro L., McGettigan P., Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):827–833. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0887>.
- Zeng L., Alongkronrusmee D., van Rijn R.M. An Integrated Perspective on Diabetic, Alcoholic, and Drug-Induced Neuropathy, Etiology, and Treatment in the US. *J Pain Res.* 2017;10:219–228. <https://doi.org/10.2147/JPR.S125987>.
- Ropper A.H., Gorson K.C. Neuropathies Associated with Paraproteinemia. *N Engl J Med.* 1998;338(22):1601–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJM199805283382207>.
- Ramchandren S., Lewis R.A. Monoclonal Gammopathy and Neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(5):480–485. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832fd563>.
- Rison R.A., Beydoun S.R. Paraproteinemic Neuropathy: A Practical Review. *BMC Neurol.* 2016;16:13. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0532-4>.
- Kumar N. Nutritional Neuropathies. *Neurol Clin.* 2007;25(1):209–255. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.11.001>.
- Wile D.J., Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(1):156–161. <https://doi.org/10.2337/dc09-0606>.
- Mazokopakis E.E., Starakis I.K. Recommendations for Diagnosis and Management of Metformin-Induced Vitamin B12 (Cbl) Deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):359–367. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.06.001>.
- Kim J., Ahn C.W., Fang S., Lee H.S., Park J.S. Association between Metformin Dose and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(46):e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>.
- Heaton E.B., Savage D.G., Brust J.C., Garrett T.J., Lindenbaum J. Neurologic Aspects of Cobalamin Deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(4):229–245. <https://doi.org/10.1097/00005792-199107000-00001>.

43. Bell D.S. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency Presenting as a Peripheral Neuropathy. *South Med J.* 2010;103(3):265–267. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181ce0e4d>.
44. Reinstatler L., Qi Y.P., Williamson R.S., Garn J.V., Oakley G.P.Jr. Association of Biochemical B₁₂ Deficiency with Metformin Therapy and Vitamin B₁₂ Supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care.* 2012;35(2):327–333. <https://doi.org/10.2337/dc11-1582>.
45. Koffman B.M., Greenfield L.J., Ali I.I., Pirzada N.A. Neurologic Complications after Surgery for Obesity. *Muscle Nerve.* 2006;33(2):166–176. <https://doi.org/10.1002/mus.20394>.
46. Straub R.H., Rokitzki L., Schumacher T., Hillmann C., Palitzsch K.D., Schölmerich J. Bei Patientinnen mit Type-II-Diabetes mellitus und Neuropathie besteht kein Mangel an den Vitaminen A, E, beta-Carotin, B₁, B₂, B₆, B₁₂ und Folsäure = Patients with Type-II Diabetes Mellitus and Neuropathy Have No Deficiency of Vitamins A, E, Beta-Carotene, B₁, B₂, B₆, B₁₂ and Folic Acid. *Med Klin (Munich).* 1993;88(8):453–457.
47. Albin R.L., Albers J.W., Greenberg H.S., Townsend J.B., Lynn R.B., Burke J.M.Jr, Alessi A.G. Acute Sensory Neuropathy-Neuronopathy from Pyridoxine Overdose. *Neurology.* 1987;37(11):1729–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.37.11.1729>.
48. Parry G.J., Bredesen D.E. Sensory Neuropathy with Low-Dose Pyridoxine. *Neurology.* 1985;35(10):1466–1468. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.10.1466>.
49. Stewart J.D., McKelvey R., Durcan L., Carpenter S., Karpati G. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIPD) in Diabetics. *J Neurol Sci.* 1996;142(1–2):59–64. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(96\)00126-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(96)00126-8).
50. Thomas P.K. Classification of the Diabetic Neuropathies. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds) *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 175–177.
51. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.J. 3rd, Leibson C., Ransom J., Dyck P.J. Incidence and Prevalence of CIPD and the Association of Diabetes Mellitus. *Neurology.* 2009;73(1):39–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a4ea47>.
52. Köller H., Kieseier B.C., Jander S., Hartung H.P. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1343–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041347>.
53. Koski C.L., Baumgarten M., Magder L.S., Barohn R.J., Goldstein J., Graves M. et al. Derivation and Validation of Diagnostic Criteria for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2009;277(1–2):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.015>.
54. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни.* 2016;6(1):44–53. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53>.
55. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P., Cornblath D.R., Hahn A., Illa I. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356–363. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.
56. Reilly M.M. Sorting Out the Inherited Neuropathies. *Pract Neurol.* 2007;7(2):93–105. Available at: <https://pn.bmj.com/content/7/2/93.long>.
57. Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T. Case Finding for Hypothyroidism Should Include Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome Patients: A Latin American Thyroid Society (LATS) Position Statement. *Endocr Pract.* 2019;25(1):1013105. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0317>.
58. Penza P., Lombardi R., Camozzi F., Ciano C., Lauria G. Painful Neuropathy in Subclinical Hypothyroidism: Clinical and Neuropathological Recovery after Hormone Replacement Therapy. *Neurol Sci.* 2009;30(2):149–151. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0026-x>.
59. Gonzalez-Duarte A., Robinson-Papp J., Simpson D.M. Diagnosis and Management of HIV-Associated Neuropathy. *Neurol Clin.* 2008;26(3):821–832. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.04.001>.
60. Boulton A.J.M., Vileikyte L. *Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag; 2011. 61 p. <https://doi.org/10.1007/978-0-85729-488-3>.
61. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2017;12(Suppl 2):S101–S114. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115955>.
62. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;4(4):5–41. <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>.

References

1. Boulton A.J., Malik R.A. Diabetic Neuropathy. *Med Clin North Am.* 1998;82(4):909–929. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70029-8](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70029-8).
2. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
3. Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the Diagnosis and Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508–514. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199806\)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199806)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L).
4. Melton L.J., Dyck P.J. Clinical Features of the Diabetic Neuropathies: Epidemiology. In: Dyck P.J., Thomas P.K., Asbury A.K., Winegrad A.J., Porte D.J. (eds) *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. pp. 27–35.
5. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A Multicentre Study of the Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150–154. <https://doi.org/10.1007/BF00400697>.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–853. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)07019-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)07019-6/fulltext).
7. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0528-7>.
8. Pop-Busui R., Lu J., Brooks M.M., Albert S., Althouse A.D., Escobedo J. et al. Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3208–3215. <https://doi.org/10.2337/dc13-0012>.
9. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V.K., Bass E.B., Manjoo Q. et al. Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 1989;38(11):1456–1461. <https://doi.org/10.2337/diab.38.11.1456>.
10. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy and Its Relation to Glycaemic Control and Potential Risk Factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996;39(11):1377–1384. <https://doi.org/10.1007/s001250050586>.
11. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P.A. et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1090–1096. <https://doi.org/10.2337/dc09-1941>.
12. Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31–38. <https://doi.org/10.2337/dc13-2114>.
13. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
14. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes: An Acute, Iatrogenic Complication of Diabetes. *Brain.* 2015;138(Pt 1):43–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>.
15. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The Prevalence by Staged Severity of Various Types of Diabetic Neuropathy, Retinopathy, and Nephropathy in a Population-Based Cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>.
16. Huizinga M.M., Peltier A. Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centered Review. *Clin Diabetes.* 2007;25(1):6–15. <https://doi.org/10.2337/diaclin.25.1.6>.

17. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional Causes for Distal Sensory Polyneuropathy in Diabetic Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):354–358. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075119>.
18. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C., Ropert A., Guglielmi J.M., Said G. Symptomatic Diabetic and Non-Diabetic Neuropathies in a Series of 100 Diabetic Patients. *J Neurol*. 2002;249(5):569–575. <https://doi.org/10.1007/s004150200066>.
19. Freeman R. Not All Neuropathy in Diabetes is of Diabetic Etiology: Differential Diagnosis of Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):423–431. <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0069-7>.
20. Johnson R.H., Robinson B.J. Mortality in Alcoholics with Autonomic Neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(4):476–480. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.4.476>.
21. Koike H., Mori K., Misu K., Hattori N., Ito H., Hirayama M., Sobue G. Painful Alcoholic Polyneuropathy with Predominant Small-Fiber Loss and Normal Thiamine Status. *Neurology*. 2001;56(12):1727–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1727>.
22. Koike H., Iijima M., Sugiura M., Mori K., Hattori N., Ito H. et al. Alcoholic Neuropathy is Clinicopathologically Distinct from Thiamine-Deficiency Neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>.
23. Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Ignatova O.Yu., Zenovko M.E. Prevalence of Diabetic Polyneuropathy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Vrach = The Doctor*. 2009;5(4):40–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12415689>.
24. Bolton C.F., McKeown M.J., Chen R., Toth B., Remtulla H. Subacute Uremic and Diabetic Polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1997;20(1):59–64. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199701\)20:1<59::aid-mus8>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199701)20:1<59::aid-mus8>3.0.co;2-g).
25. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Uremic Neuropathy: Clinical Features and New Pathophysiological Insights. *Muscle Nerve*. 2007;35(3):273–290. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>.
26. Susser E., Sprecher E., Yarnitsky D. Paradoxical Heat Sensation in Healthy Subjects: Peripherally Conducted by A Delta or C Fibres? *Brain*. 1999;122(Pt 2):239–246. <https://doi.org/10.1093/brain/122.2.239>.
27. Krishnan A.V., Phoon R.K., Pussell B.A., Charlesworth J.A., Kiernan M.C. Sensory Nerve Excitability and Neuropathy in End Stage Kidney Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):548–551. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.079988>.
28. Ishida J.H., McCulloch C.E., Steinman M.A., Grimes B.A., Johansen K.L. Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1970–1978. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010096>.
29. Davison S.N., Koncicki H., Brennan F. Pain in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Semin Dial*. 2014;27(2):188–204. <https://doi.org/10.1111/sdi.12196>.
30. Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-Induced Neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(1):27–46. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x>.
31. Umapathi T., Chaudhry V. Toxic Neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5): 574–580. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000180158.34713.aa>.
32. Estofan L.J.F., Naydin S., Glibus G. Quinolone-Induced Painful Peripheral Neuropathy: A Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018;6:2324709617752736. <https://doi.org/10.1177/2324709617752736>.
33. Morales D., Pacurariu A., Slattery J., Pinheiro L., McGettigan P., Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):827–833. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0887>.
34. Zeng L., Alongkronrasmee D., van Rijn R.M. An Integrated Perspective on Diabetic, Alcoholic, and Drug-Induced Neuropathy, Etiology, and Treatment in the US. *J Pain Res*. 2017;10:219–228. <https://doi.org/10.2147/JPR.S125987>.
35. Ropper A.H., Gorson K.C. Neuropathies Associated with Paraproteinemia. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1601–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJM199805283382207>.
36. Ramchandren S., Lewis R.A. Monoclonal Gammopathy and Neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(5):480–485. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283232fd563>.
37. Rison R.A., Beydoun S.R. Paraproteinemic Neuropathy: A Practical Review. *BMC Neurol*. 2016;16:13. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0532-4>.
38. Kumar N. Nutritional Neuropathies. *Neural Clin*. 2007;25(1):209–255. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.11.001>.
39. Wile D.J., Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):156–161. <https://doi.org/10.2337/dc09-0606>.
40. Mazokopakis E.E., Starakis I.K. Recommendations for Diagnosis and Management of Metformin-Induced Vitamin B12 (Cbl) Deficiency. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):359–367. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.06.001>.
41. Kim J., Ahn C.W., Fang S., Lee H.S., Park J.S. Association between Metformin Dose and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>.
42. Heaton E.B., Savage D.G., Brust J.C., Garrett T.J., Lindenbaum J. Neurologic Aspects of Cobalamin Deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(4): 229–245. <https://doi.org/10.1097/00005792-199107000-00001>.
43. Bell D.S. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency Presenting as a Peripheral Neuropathy. *South Med J*. 2010;103(3):265–267. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181ce0e4d>.
44. Reinstatler L., Qi Y.P., Williamson R.S., Garn J.V., Oakley G.P. Jr. Association of Biochemical B₁₂ Deficiency with Metformin Therapy and Vitamin B₁₂ Supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care*. 2012;35(2):327–333. <https://doi.org/10.2337/dc11-1582>.
45. Koffman B.M., Greenfield L.J., Ali I.I., Pirzada N.A. Neurologic Complications after Surgery for Obesity. *Muscle Nerve*. 2006;33(2):166–176. <https://doi.org/10.1002/mus.20394>.
46. Straub R.H., Rokitzki L., Schumacher T., Hillmann C., Palitzsch K.D., Schölmerich J. Bei Patientinnen mit Type-II-Diabetes mellitus und Neuropathie besteht kein Mangel an den Vitaminen A, E, beta-Carotin, B1, B2, B6, B12 und Folsäure = Patients with Type-II Diabetes Mellitus and Neuropathy Have No Deficiency of Vitamins A, E, Beta-Carotene, B1, B2, B6, B12 and Folic Acid. *Med Klin (Munich)*. 1993;88(8):453–457.
47. Albin R.L., Albers J.W., Greenberg H.S., Townsend J.B., Lynn R.B., Burke J.M. Jr, Alessi A.G. Acute Sensory Neuropathy-Neuronopathy from Pyridoxine Overdose. *Neurology*. 1987;37(11):1729–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.37.11.1729>.
48. Parry G.J., Bredesen D.E. Sensory Neuropathy with Low-Dose Pyridoxine. *Neurology*. 1985;35(10):1466–1468. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.10.1466>.
49. Stewart J.D., McKelvey R., Durcan L., Carpenter S., Karpati G. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Diabetics. *J Neurol Sci*. 1996;142(1–2):59–64. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(96\)00126-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(96)00126-8).
50. Thomas P.K. Classification of the Diabetic Neuropathies. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds). *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 175–177.
51. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.J. 3rd, Leibson C., Ransom J., Dyck P.J. Incidence and Prevalence of CIDP and the Association of Diabetes Mellitus. *Neurology*. 2009;73(1):39–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31818aaea47>.
52. Köller H., Kieseier B.C., Jander S., Hartung H.P. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1343–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041347>.
53. Koski C.L., Baumgarten M., Magder L.S., Barohn R.J., Goldstein J., Graves M. et al. Derivation and Validation of Diagnostic Criteria for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009;277(1–2): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.015>.
54. Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in Adults: Diagnostic Approaches and First Line Therapy. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2016; 6(1):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53>.
55. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P., Cornblath D.R., Hahn A., Illa I. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356–363. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.
56. Reilly M.M. Sorting Out the Inherited Neuropathies. *Pract Neurol*. 2007;7(2):93–105. Available at: <https://pn.bmj.com/content/7/2/93.long>.
57. Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T. Case Finding for Hypothyroidism Should Include Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome Patients: A Latin American Thyroid Society (LATS) Position Statement. *Endocr Pract*. 2019;25(1):1013105. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0317>.
58. Penza P., Lombardi R., Camozzi F., Ciano C., Lauria G. Painful Neuropathy in Subclinical Hypothyroidism: Clinical and Neuropathological Recovery after Hormone Replacement Therapy. *Neural Sci*. 2009;30(2):149–151. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0026-x>.
59. Gonzalez-Duarte A., Robinson-Papp J., Simpson D.M. Diagnosis and Management of HIV-Associated Neuropathy. *Neural Clin*. 2008;26(3): 821–832. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.04.001>.

60. Boulton A.J.M., Vileikyte L. *Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag; 2011. 61 p. <https://doi.org/10.1007/978-0-85729-488-3>.
61. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2017;12(Suppl 2):S101–S114. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115955>.
62. Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic Pain: Clinical Guidelines on the Diagnostics and Treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2018;(4):5–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>.

Информация об авторе:

Храмылин Владимир Николаевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Khramilin_RGMU@mail.ru

Information about the author:

Khramilin Vladimir Nikolaevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Faculty of Additional vocational education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Khramilin_RGMU@mail.ru

Гипотиреоз: найти и обезвредить

А.Ф. Вербовой¹✉, ORCID: 0000-0001-6123-5610, andreyy.verbovoy@rambler.ru

Ю.А. Долгих¹, ORCID: 0000-0001-6678-6411, yulyadoll@mail.ru

Т.Ю. Каторжанская²

В.К. Каторжанский³

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская городская поликлиника №9 Октябрьского района; 443110, Россия, Самара, ул. Челюскинцев, д. 1

³ Самарская консультативно-диагностическая поликлиника № 14; 443011, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 311

Резюме

Гипотиреоз является одним из распространенных заболеваний эндокринной системы. Чаще регистрируется у женщин пожилого возраста. Данное заболевание отличается неспецифичными симптомами и смазанной клинической картиной. Часто пациенты имеют множество симптомов со стороны различных органов и систем. Из-за этого гипотиреоз часто остается нераспознанным, а пациентам вовремя не назначается необходимая терапия. Врачам различных специальностей следует обращать внимание на симптомы, которыми может проявляться гипофункция щитовидной железы. Особенно это касается пожилых пациентов. В качестве скрининга используется определение тиреотропного гормона (ТТГ). В первую очередь следует обратить внимание на патологию сердечно-сосудистой системы, наличие артериальной гипертензии, часто диастолической и плохо контролируемой, снижение ударного объема и частоты сердечных сокращений. Также при гипотиреозе отмечены нарушения липидного обмена, более раннее начало атеросклероза, связь с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. Поэтому рекомендуется диагностика гипотиреоза у пациентов с указанными заболеваниями. Также следует проводить скрининг при наличии неврологических нарушений, депрессивных и тревожных расстройствах, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и гематологических нарушениях (анемиях). Определение ТТГ входит в план обследования при бесплодии, а также может быть необходимо и при других нарушениях репродуктивной системы: менструального цикла у женщин и андрогенного дефицита у мужчин. Лечение манифестного гипотиреоза заключается в назначении заместительной терапии левотироксином. В случае выявления субклинического гипотиреоза вопрос о лечении решается индивидуально и зависит от уровня ТТГ, возраста пациента, клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, метаболический синдром

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Каторжанская Т.Ю., Каторжанский В.К. Гипотиреоз: найти и обезвредить. *Медицинский совет.* 2021;(12):266–274. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-266-274>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypothyroidism: find and neutralize

Andrey F. Verbovoy¹✉, ORCID: 0000-0001-6123-5610, andreyy.verbovoy@rambler.ru

Yulia A. Dolgikh¹, ORCID: 0000-0001-6678-6411, yulyadoll@mail.ru

Tatyana Yu. Katorzhanskaya²

Vadim K. Katorzhanskiy³

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara City Polyclinic No. 9 of the Oktyabrsky district; 1, Chelyuskintsev St., Samara, 443110, Russia

³ Samara Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 14; 311, Novo-Sadovaya St., Samara, 443011, Russia

Abstract

Hypothyroidism is one of the most common diseases of the endocrine system. It is more often recorded in older women. This disease is characterized by nonspecific symptoms and a blurred clinical picture. Patients often have many symptoms from various organs and systems. Because of this, hypothyroidism often remains unrecognized, and patients are not prescribed the necessary therapy on time. Doctors of various specialties should pay attention to the symptoms that may manifest as hypothyroidism. This is especially true for elderly patients. As a screening, the definition of thyroid-stimulating hormone (TSH) is used. First of all, attention should be paid to the pathology of the cardiovascular system, the presence of arterial hypertension, often diastolic and poorly controlled, a decrease in stroke volume and heart rate. Also, in hypothyroidism, lipid metabolism disorders, an earlier onset of atherosclerosis, a connection with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus were noted. Therefore, it is recommended to diagnose hypothyroidism in patients with these diseases. Screening should also be done in the presence of neurological disorders, depressive and anxiety disorders, gastrointestinal diseases, and hematological disorders (anemias). The determination of TSH is included in the examination plan for infertility, and may also be necessary for other disorders of the reproductive system: menstrual irregularities in women and androgen deficiency in men. Treatment of overt hypothyroidism consists in the appointment of replacement therapy with levothyroxine. If subclinical hypothyroidism is detected, the question of treatment is decided individually and depends on the level of TSH, the patient's age, and the clinical manifestations of the disease.

Keywords: hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, cardiovascular diseases, arterial hypertension, metabolic syndrome

For citation: Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Katorzhanskaya T.Yu., Katorzhanskiy V.K. Hypothyroidism: find and neutralize. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):266–274. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-266-274>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди болезней эндокринной системы заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются достаточно распространенными. Из них наиболее часто встречается гипотиреоз. Данное заболевание является полисимптомным, что делает его объектом внимания не только эндокринологов, но и врачей самых разных специальностей (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, гинекологов и др.).

Частота встречаемости гипотиреоза отличается в зависимости от возраста и пола. Максимальная распространенность манифестного гипотиреоза наблюдается у лиц старшего возраста (чаще у женщин), когда в большинстве случаев имеется целый комплекс различных сопутствующих заболеваний. Частота субклинического гипотиреоза (СГ) немного выше и составляет от 3% у мужчин до 10% у женщин [1].

Гипотиреоз представляет собой клинический синдром, который развивается вследствие стойкого дефицита гормонов ЩЖ или снижения их биологического эффекта на тканевом уровне. Различают следующие виды гипотиреоза:

- первичный – возникает вследствие нарушений в самой ЩЖ. Это наиболее распространенный вариант гипотиреоза. Чаще всего его причиной является аутоиммунный тиреоидит (АИТ);
- вторичный (центральный) – развивается из-за поражения гипофиза (травмы, облучение, кровоизлияния, нейротрофической и др.). Распространен намного реже, чем первичный гипотиреоз;
- периферический (тканевой) – обусловлен нарушением чувствительности тканей к гормонам ЩЖ. Встречается крайне редко.

Тиреоидные гормоны регулируют работу практически всех органов и систем человека, поэтому так необходимо вовремя выявлять и проводить лечение сниженной функции ЩЖ.

В качестве диагностики гипотиреоза используют определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4св), трийодтиронина (Т3св). Для подтверждения АИТ используют определение титра антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. При первичном манифестном гипотиреозе ТТГ повышен, а Т4св снижен. СГ – состояние, при котором ТТГ повышен, но Т4св находится в пределах нормальных значений. Около 2,5% случаев СГ ежегодно прогрессирует до клинически явного гипотиреоза. Скорость прогрессирования выше у пациентов с аутоантителами к ЩЖ и более высоким уровнем ТТГ. Однако в 40% случаев функция ЩЖ самопроизвольно нормализуется [2], поэтому в случае выявления СГ требуется повторное гормональное обследование.

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики данной патологии, существует определенная проблема в своевременном выявлении гипотиреоза. Это объясняется стертой клинической картиной, разнообразием и неспецифичностью симптомов. Часто проходит длительное время от начала развития симптомов до постановки диагноза, в 9% случаев адекватное лечение назначается только через 10 лет и более от появления симптомов.

Тем не менее выявлять как манифестный, так и СГ необходимо своевременно, так как даже субклиническое снижение функции ЩЖ приводит к нарушениям различных органов и систем: сердечно-сосудистой, нервной, репродуктивной, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др. Однако из-за неспецифичности проявлений связь их с СГ можно проследить только ретроспективно при исчезновении симптомов на фоне лечения [3, 4]. В связи с этим врач практически любой специальности должен помнить о данном заболевании и при необходимости провести диагностику. Особенно это касается пожилых пациентов, имеющих разнообразные жалобы.

В качестве скрининга используется определение уровня ТТГ. Необходимо определить, какие же симптомы должны насторожить врача в отношении поиска тиреоидной недостаточности и проведения скрининга.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

При гипотиреозе в первую очередь страдает сердечно-сосудистая система вследствие снижения частоты сердечных сокращений, уменьшения сердечного выброса, ударного объема и сократимости миокарда [5]. Снижение тиреоидной функции, в том числе и субклиническое, особенно при ТТГ выше 10 мМЕ/л, ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и цереброваскулярных заболеваний, а также повышением смертности [2, 6]. Также гипотиреоз связан с более высоким риском госпитализации среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. Гипотиреоз приводит к дистрофическим изменениям сердечной мышцы вследствие недостаточности коронарного кровотока и нарушений обмена веществ в миокарде. Клинически это проявляется кардиалгиями и дилатацией полостей сердца, наблюдается диастолическая дисфункция, которую диагностируют уже при СГ [8, 9]. Повышение артериального давления (АД) при гипотиреозе встречается чаще, чем в общей популяции, а также увеличивается риск развития артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ИБС [10]. Существует связь между уровнем ТТГ и выраженностью АГ [11], которая при гипотиреозе чаще бывает диастолической. При этом

наблюдается повышенная вариабельность АД в дневное время и недостаточное его снижение ночью [11–13]. Поэтому врачу следует обратить внимание на пациентов с нарушением суточного профиля АД, а также с плохо контролируемой гипертензией, так как некомпенсированный СГ может быть фактором риска скрытой неэффективности гипотензивной терапии, в то время как компенсация функции ЩЖ снижает уровень амбулаторного АД и улучшает его суточный профиль [14–16]. Кроме того, сочетание АГ и гипотиреоза характеризуется гипертрофией левого желудочка и диастолической дисфункцией [17].

Снижение тиреоидной функции негативно влияет на течение и прогноз сердечной недостаточности. Так, у пациентов с имеющейся сердечной недостаточностью СГ с ТТГ ≥ 7 мМЕ/л и изолированным низким уровнем ТЗсв ассоциируется с плохим прогнозом [18]. В другом исследовании было показано, что СГ может быть связан с неблагоприятным прогнозом, сопровождающимся снижением переносимости физической нагрузки и повышением легочного АД у пациентов с сердечной недостаточностью [19], хотя в некоторых работах не было обнаружено связи СГ с увеличением риска смерти среди пациентов с сердечной недостаточностью [20].

Лечение гипотиреоза должно начинаться как можно раньше, так как назначение адекватной заместительной терапии влияет на риск развития кардиоваскулярной патологии. По данным зарубежных исследователей, сердечно-сосудистый риск увеличивается у нелеченных пациентов по сравнению с пациентами, получающими лечение. У пациентов, принимающих левотироксин, на повышение сердечно-сосудистого риска оказывает влияние как избыточное лечение (слишком высокая доза), так и наоборот – недостаточная компенсация пациента. Это демонстрирует важность начала лечения и поддержания биохимического эутиреоза у пациентов с гипотиреозом для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [21].

Что касается лечения СГ, особенно у пожилых пациентов, то мнения по этому вопросу достаточно спорные. Лишь небольшая часть пациентов с СГ имеют симптомы, а доказательства того, что левотироксин улучшает качество жизни этих пациентов, неоднозначны. СГ у пациентов младше 65 лет связан с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии, однако до конца не ясно, может ли заместительная терапия снизить эти риски. Крупное обсервационное исследование британской базы данных показало, что назначение левотироксина может снизить риск ИБС у пациентов младше 70 лет [2]. Следовательно, решение о лечении СГ должно приниматься индивидуально с учетом возраста пациента и наличия симптомов. Учитывая, что субклиническая тиреоидная недостаточность с течением времени может восстанавливаться, рекомендуется тщательный мониторинг функции ЩЖ [22].

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Оказывая влияние на жировой обмен, гипотиреоз приводит к изменениям липидного спектра по типу атерогенной дислипидемии. Это способствует развитию атероскле-

роза, который у таких пациентов характеризуется более ранним началом и быстрым развитием. При тиреоидной недостаточности происходит повышение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и небольшое повышение триглицеридов [9, 23]. Аналогичные нарушения наблюдаются уже при СГ. В среднем от 1 до 11% пациентов с дислипидемией имеют СГ [24]. Стоит отметить, что влияние уровня ТТГ на уровень общего холестерина и ЛПНП более выражено в возрасте 40–49 и 60–69 лет по сравнению с более молодыми людьми, что позволяет предположить, что СГ ухудшает влияние возраста на липидный профиль [25]. Также было показано, что у пациентов с СГ с более высоким уровнем ТТГ в сыворотке наблюдалось значительное повышение фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), участвующего в гомеостазе липидов, что дополнительно способствует более высокому уровню ЛПНП, чем у лиц с эутиреоидным статусом [26, 27].

Лечение левотироксином при гипотиреозе оказывает положительный эффект на липидный обмен. Требуется 4–6 нед. заместительной терапии для коррекции дислипидемии [28], хотя у ряда пациентов нарушения липидного профиля сохраняются и после лечения.

Дислипидемия в сочетании с другими факторами может приводить к увеличению толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (КИМ). По данным двух метаанализов было показано, что терапия левотироксином в течение длительного времени (более 6 мес.) приводит к уменьшению толщины КИМ. Авторы считают, что данный эффект зависит от многих факторов, среди которых улучшение липидного профиля и влияние на АД. При этом более выраженное снижение толщины КИМ наблюдалось у пациентов с исходным уровнем ТТГ выше 10 мМЕ/л по сравнению с пациентами с ТТГ менее 10 мМЕ/л [29, 30]. В другом исследовании у женщин с манифестным гипотиреозом и СГ также наблюдалось увеличение толщины КИМ по сравнению с эутиреоидными лицами [31]. Однако популяционное исследование в Италии не показало связи СГ со средним уровнем ТТГ 5,09 (4,41–6,84) мМЕ/л с повышением показателя КИМ [32]. Аналогичные данные получены в исследовании TRUST, которое не показало значимых различий в значении КИМ у пациентов с легким СГ при лечении левотироксином [33].

Таким образом, необходимо обследовать пациентов с нарушениями липидного обмена на наличие гипотиреоза и начинать заместительную терапию, особенно у пациентов с манифестным гипотиреозом и СГ при ТТГ выше 10 мМЕ/л.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, в основе которого находится висцеральное ожирение в сочетании с нарушениями углеводного, липидного, пуринового обменов, а также АГ [34]. В настоящее время имеются работы, демонстрирующие

связь гипофункции ЩЖ с МС. Отмечено, что уровень ТТГ даже в пределах нормальных значений имеет прямую ассоциацию с компонентами МС, в том числе с резистентностью к инсулину [35], а высоконормальные значения ТТГ являются маркером кардиометаболического риска [36]. СГ также был связан с повышенным риском развития МС в азиатских исследованиях [37].

Ожирение является основным компонентом МС. В план обследования пациентов с ожирением должно обязательно входить определение уровня ТТГ. Это связано с тем, что при гипотиреозе снижается расход энергии и уровень основного обмена, что способствует набору веса. При этом даже при нормальном весе повышение уровня ТТГ связано с метаболическими нарушениями [38].

Продemonстрирована связь нарушения функции ЩЖ с нарушениями углеводного обмена. Так, нарушение гликемии натощак чаще встречалось у пациентов с СГ, а риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) при СГ увеличивается в 2,29 раза [39]. Аналогичные результаты представлены G. Brenta et al. [38]. Авторы провели анализ ряда исследований, который показал, что распространенность гипотиреоза выше при СД 2. При этом заболеваемость СД 2 повышалась в 1,09 раза с каждым удвоением уровня ТТГ, а частота предиабета увеличивалась на 15% при ТТГ > 5 мМЕ/л [40].

СД 2 и гипотиреоз, как явный, так и СГ, взаимно отягощают течение друг друга. В случае сочетания этих заболеваний усиливаются процессы атерогенеза и формирования дислипидемии [41–43], наблюдаются более высокие показатели АД и ухудшается его суточный профиль [44], увеличивается частота наджелудочковых и желудочковых экстрасистол высоких градаций у пациентов с ИБС [45]. При сочетании СГ и СД регистрируется больше диабетических осложнений [40], а также худший гликемический контроль, особенно у женщин [46].

Таким образом, следует проводить активное обследование пациентов с МС и СД 2 для выявления тиреоидной недостаточности и назначать заместительную терапию.

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Среди нарушений эндокринной системы, которые могут быть связаны с гипофункцией ЩЖ, стоит выделить гиперпролактинемия и нарушения репродуктивной системы: гипогонадизм у мужчин, нарушения менструального цикла и бесплодие у женщин.

При наличии высокого уровня пролактина следует исследовать тиреоидную функцию. Гиперпролактинемия встречается у 40% пациентов с гипотиреозом и может наблюдаться не только у женщин, но и у мужчин. Это связано с гиперпродукцией гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-гормона, который стимулирует в аденогипофизе выработку как ТТГ, так и пролактина.

Обследование с целью исключения гипотиреоза должно проводиться пациентам-мужчинам при предъявлении жалоб на снижение потенции и либидо, а также при мужском бесплодии. Причинами гипогонадизма при гипотиреозе может быть как избыточная секреция пролактина,

так и непосредственное нарушение функции половых желез, так как тиреоидные гормоны оказывают влияние на мужскую репродуктивную систему и уровень половых гормонов [47]. По данным Т.И. Крицкого и др. [46], у мужчин с гипотиреозом частота андрогенного дефицита и его клинических признаков была в 5 раз выше, чем у мужчин без гипотиреоза. При этом у мужчин с гипотиреозом в возрасте 21–35 лет частота гипогонадизма составляла 40%, а в возрастной группе 36–60 лет этот показатель достигал 70%. Содержание тестостерона отрицательно коррелировало с уровнем ТТГ, причем данные ассоциации были статистически более значимы у молодых пациентов. Клинические проявления андрогенного дефицита были более выражены в старшей группе [48].

У женщин показаниями для проведения скрининга гипофункции ЩЖ могут быть бесплодие, а также различные нарушения менструального цикла, которые возникают у 33–80% больных. Эти нарушения могут быть как по типу аменореи, так и полименореи [49, с. 151–162]. Также врачу следует обратить внимание на пациенток, имеющих, помимо нарушения менструального цикла, легкий или умеренный гирсутизм на фоне гиперандрогении, встречающейся у женщин при гипотиреозе. Это связано со снижением активности ароматазы, торможением синтеза эстрадиола из тестостерона с повышением концентрации последнего [50].

Снижение тиреоидной функции неблагоприятно влияет на течение беременности, может быть причиной невынашивания, а также приводит к повышению риска преждевременных родов. Своевременное лечение поможет избежать этих осложнений. По данным метаанализа, назначение левотироксина снижает частоту преждевременных родов и невынашивания [51]. Скрининг гипотиреоза особенно необходим пациенткам, имеющим в анамнезе предыдущие беременности, которые закончились выкидышем или родами раньше срока; пациенткам, являющимся носителями тиреоидных аутоантител; пациенткам, забеременевшим с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, исследование тиреоидной функции и ее компенсация необходимы при бесплодии, патологии беременности, а также других репродуктивных нарушениях как у женщин, так и у мужчин.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Симптомы со стороны нервной системы являются не такими уж и редкими при гипотиреозе, хотя распространенность этих проявлений при гипотиреозе отличается по данным различных авторов: частота полинейропатии – от 3,2 до 90%, а миопатии – от 4,4 до 80% [52], но иногда именно они являются одними из первых симптомов этого заболевания. Основными неврологическими проявлениями тиреоидной недостаточности являются полинейропатии, миопатии, туннельные синдромы [53]. Клинически они проявляются парестезиями, нарушением вибрационной и мышечно-суставной чувствительности, болями в мышцах, снижением сухожильных рефлексов, слабостью проксимальных мышц тазового пояса.

Возможно наличие миотонического феномена, который проявляется замедленным расслаблением мышц [52].

Еще одним частым проявлением гипотиреоза являются нарушения психики и когнитивные изменения. Основные симптомы при этом – снижение памяти, внимания. Кроме того, более половины пациентов имеют ту или иную степень депрессии и тревожные расстройства [54]. Однако СГ, по данным метаанализа, ассоциируется с депрессией только у пациентов младше 60 лет, в то время как в старшей группе такой связи не было обнаружено. При этом разница при приеме заместительной терапии в сравнении с группой плацебо была незначительной [55].

Таким образом, пациентам с вышеуказанными проявлениями необходимо активное выявление гипотиреоза.

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Показанием для поиска гипотиреоза могут быть гематологические нарушения. Чаще всего встречаются нормохромная нормоцитарная и гипохромная железодефицитная анемии, реже – B_{12} -дефицитная (пернициозная) анемия (около 10% больных с гипотиреозом) [56]. Данные нарушения, вероятно, связаны с дефицитом железа и могут регистрироваться уже при минимальных нарушениях тиреоидной функции. При СГ анемии чаще легкого течения, микроили нормоцитарные. Однако даже при СГ нарушения имеют стойкий характер и усугубляются без заместительной терапии, приводя к более выраженному дефициту железа. Назначение заместительной терапии левотироксином способствует улучшению обмена железа, особенно у пациентов с изначально более выраженным микроцитозом [57].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Желудочно-кишечные симптомы при гипотиреозе встречаются достаточно часто и достигают 68,54% по данным M. Bathla et al. [54]. Для гипотиреоза характерны запоры и дискинезия желчных путей, которая приводит в последующем к образованию камней желчного пузыря и формированию желчнокаменной болезни. Гипотиреоз вследствие АИТ может сочетаться с аутоиммунным гастритом, обусловленным наличием антител к париетальным клеткам. Эти антитела выявляют у 32–40% пациентов с гипотиреозом аутоиммунной этиологии [58].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

В качестве терапии тиреоидной недостаточности используется препарат левотироксин. Доза препарата рассчитывается индивидуально и зависит от возраста больного, его массы тела, этиологии заболевания, а также сопутствующей патологии.

В случае первичного гипотиреоза у пациентов в возрастной группе моложе 50 лет без тяжелых кардиоваскулярных заболеваний доза левотироксина составляет 1,6 мкг на 1 кг массы тела. В этом случае ориентировочная доза препарата у женщин составляет 75–100 мкг/сут,

а у мужчин – 100–150 мкг/сут. Если у больного имеется выраженное ожирение, то следует ориентироваться на идеальную массу тела. Лечение начинают с малых доз (50 мкг) с постепенным повышением до достижения полной заместительной дозы. Терапия послеоперационного гипотиреоза проводится сразу после оперативного вмешательства, при этом назначаю полную заместительную дозу [59].

Компенсацию тиреоидной недостаточности оценивают по уровню ТТГ через 2–3 мес. после назначения полной дозы левотироксина. При достижении адекватной концентрации ТТГ дальнейший его контроль проводят через 4–6 мес., затем ежегодно.

У пациентов старше 50 лет, а также при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы терапия гипотиреоза имеет некоторые особенности. Это связано с действием тиреоидных гормонов на миокард, которые при уже имеющейся коронарной недостаточности могут приводить к ухудшению кровоснабжения миокарда. Левотироксин данной категории пациентов назначают из расчета 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Начинают терапию с 12,5–25 мкг/сут с последующим увеличением на 25 мкг/сут каждые 2 мес. до достижения нормальных значений ТТГ. При появлении или ухудшении симптомов кардиоваскулярной патологии дозу левотироксина снижают до предыдущей и проводят соответствующую сердечно-сосудистую терапию. Возможно назначение малых доз β -блокаторов при увеличении частоты сердечных сокращений. Цель лечения гипотиреоза заключается в уменьшении ее без ухудшения состояния сердца.

Стоит отметить, что при назначении заместительной терапии нужно обращать внимание на наличие патологии ЖКТ, так как некоторые заболевания могут нарушать всасывание левотироксина и тем самым затруднять достижение компенсации пациента. Влиять на абсорбцию данного препарата могут состояния, сопровождающиеся снижением секреции соляной кислоты и pH желудка, синдром мальабсорбции, целиакия, лактазная недостаточность. О возможном наличии у пациента лактазной недостаточности необходимо помнить, так как это заболевание является достаточно распространенным, особенно среди лиц старшего возраста. Кроме того, лактоза может входить в состав различных препаратов, принимаемых пациентом, и таким образом способствовать нарушению всасывания левотироксина [60–62]. В связи с этим при назначении лечения следует отдавать предпочтение препаратам, не содержащим в своем составе лактозу. Это относится и к препаратам левотироксина, так как они принимаются пациентами, как правило, пожизненно.

В Российской Федерации на данный момент среди препаратов левотироксина только L-тироксин «Берлин Хеми» имеет безлактозную форму. Этот препарат успешно зарекомендовал себя на фармацевтическом рынке, опыт его применения составляет не один десяток лет. Безлактозная форма левотироксина обладает лучшей переносимостью, что важно при длительной терапии и способствует улучшению комплаентности пациента. Также данная форма препарата характеризуется большей стабильностью действующего вещества, что позволя-

ет ожидать более надежного эффекта от терапии и добиться лучшей компенсации гипотиреоза не только у лиц с лактозной недостаточностью, но и в остальной популяции пациентов [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гормоны ЩЖ играют важную роль в регуляции работы органов и систем, а снижение выработки этих гормонов, даже субклиническое, приводит к многообразным нарушениям. Тиреоидная недостаточность может проявляться совершенно разными симптомами, что затрудняет ее диагностику. При ряде патологических состояний требуется активная диагностика гипотиреоза. К ним относятся заболевания сердечно-сосудистой

системы, в частности плохо контролируемая АГ, нарушения суточного профиля АД. Также исследование ТТГ необходимо при ожирении, МС, нарушениях липидного и углеводного обменов, нейропсихических нарушениях (полинейропатии, туннельные синдромы, депрессии, тревожные состояния), анемиях, заболеваниях ЖКТ, репродуктивной системы, особенно при бесплодии и патологии беременности. Лечение манифестного гипотиреоза улучшает состояние пациентов. При ведении пациентов с СГ нужно проводить мониторинг функции ЩЖ, а назначать заместительную терапию – ориентируясь на уровень ТТГ, возраст пациента и симптомы заболевания.



Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021

Принята в печать / Accepted 25.03.2021

Список литературы

- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартирисян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе. *Эффективная фармако-терапия*. 2016;(4):40–44. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/porazhenie_razlichnykh_organov_i_sistem_pri_gipotireoze.html.
- Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. <https://doi.org/10.1177/2053369117705058>.
- Dutta D., Ahuja A., Selvan C. Immunoglobulin G4 related thyroid disorders: Diagnostic challenges and clinical outcomes. *Endokrynol Pol*. 2016;67(5): 520–524. <https://doi.org/10.5603/ep.2016.0061>.
- Erem C., Suleyman A.K., Civan N., Mentese A., Nuhoglu I., Uzun A. et al. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2016;41(4):350–360. <https://doi.org/10.3109/07435800.2016.1163722>.
- Sharma A.K., Arya R., Mehta R., Sharma R., Sharma A.K. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2013;20(35):4411–4418. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660255>.
- Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2014;10(2):157–160. <https://doi.org/10.17925/EE.2014.10.02.157>.
- Ro K., Yuen A.D., Du L., Ro C.C., Seger C., Yeh M.W. et al. Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. *Thyroid*. 2018;28(9):1094–1100. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0362>.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(2):16–21. <https://doi.org/10.14341/cet201410216-21>.
- Каприлова И.Ю. Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014;(2):60–63. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/pokazateli-lipidnogo-profilya-i-funktsionalnoe-sostoyanie-miokarda-u-zhenshin-s-gipotireozom>.
- Волкова А.Р., Беркович О.А., Дора С.В., Дыгун О.Д. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(4):409–415. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415>.
- Дробышева Е.С., Семко А.А. Гипотиреоз как фактор риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов с ИБС. В: *Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития: материалы международной научно-практической конференции. Вологда, 25 апреля 2018 г.* Вологда: Маркер; 2018. С. 102–105. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34956076>.
- Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А., Савчук Е.А., Ушаков А.В. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от состояния функции щитовидной железы. *Таврический медицинский вестник*. 2018;21(4):57–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sutochnogo-profilya-arterialnogo-davleniya-i-variabelnosti-serdetsnogo-ritma-u-bolnyh-arterialnoy-gipertenziiy-v-1>.
- Раскина Е.А., Сергеев И.А., Феськова А.А., Перфильева М.В. Особенности течения артериальной гипертензии на фоне субклинического гипотиреоза. *Национальное здоровье*. 2018;(2):143–149. Режим доступа: <https://www.national-zdorov.ru/userfiles/file/pvkgxjlhrn12er0x9udpcbkwi138fvo.pdf>.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с различной степенью минимальной тиреоидной недостаточности. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(4):42–46. <https://doi.org/10.14341/ket20128442-46>.
- Феськова А.А., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Влияние субклинической гипофункции щитовидной железы на клиническое течение гипертензивной болезни. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2015;18(6):35–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25033541>.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Морозова Е.П., Дурыгина Е.М., Казакова Л.В. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015;11(2):55–62. <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62>.
- Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Савчук Е.А., Гагарина А.А., Гордиенко А.И., Химич Н.В., Ушаков А.В. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(5):538–547. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547>.
- Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P., Brandimarto J., Fang J.C., Sweitzer N.K. et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005266. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005266>.
- Sato Y., Yoshida A., Kimishima Y., Kiko T., Watanabe S., Kanno Y. et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol*. 2018;34(1):80–87. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.10.021>.
- Frey A., Kroiss M., Berliner D., Seifert M., Allolio B., Güder G. et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):300–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.064>.
- Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L., Brix T.H., Hegedüs L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):407–416. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0006>.
- Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>.
- Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):74–81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>.
- Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Феськова А.А. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии. *Клиническая медицина*. 2015;93(1):13–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskiy-gipotireoz-kak-odno-iz-prichin-dislipidemii>.
- Zhao M., Yang T., Chen L., Tang X., Guan Q., Zhang B. et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study. *Thyroid*. 2015;25(5):485–493. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0219>.
- Gong Y., Ma Y., Ye Z., Fu Z., Yang P., Gao B. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. *Metabolism*. 2017;76:32–41. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.07.006>.

27. Fazaeli M., Khoshdel A., Shafiepour M., Rohban M. The influence of sub-clinical hypothyroidism on serum lipid profile, PCSK9 levels and CD36 expression on monocytes. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):312–316. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.021>.
28. Rizo C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76–84. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010076>.
29. Zhao T., Chen B., Zhou Y., Wang X., Zhang Y., Wang H., Shan Z. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in sub-clinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016053. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016053>.
30. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A., Saxena A., Das S., Younus A. et al. Effect of thyroxine treatment on carotid intima-media thickness (CMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(7):643–659. <https://doi.org/10.5551/jat.39917>.
31. Saif A., Mousa S., Assem M., Tharwat N., Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2018;7(10):1075–1080. <https://doi.org/10.1530/ec-18-0194>.
32. Delitala A.P., Filigheddu F., Orru M., AlGhatrif M., Steri M., Pilia M.G. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(12):1104–1110. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.09.001>.
33. Blum M.R., Gencer B., Adam L., Feller M., Collet T.H., da Costa B.R. et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2988–2997. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00279>.
34. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барабаш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
35. Park S.Y., Park S.E., Jung S.W., Jin H.S., Park I.B., Ahn S.V., Lee S. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(1):87–96. <https://doi.org/10.1111/cen.13345>.
36. Chang Y.C., Hua S.C., Chang C.H., Kao W.Y., Lee H.L., Chuang L.M. et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J Clin Med.* 2019;8(6):817. <https://doi.org/10.3390/jcm8060817>.
37. Yang L., Lv X., Yue F., Wei D., Liu W., Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocr Res.* 2016;41(2):158–165. <https://doi.org/10.3109/0743580.0.2015.1108332>.
38. Amouzegar A., Kazemian E., Abdi H., Mansournia M.A., Bakhtiyari M., Hosseini M.S., Azizi F. Association Between Thyroid Function and Development of Different Obesity Phenotypes in Euthyroid Adults: A Nine-Year Follow-Up. *Thyroid.* 2018;28(4):458–464. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0454>.
39. Xu C., Zhou L., Wu K., Li Y., Xu J., Jiang D., Gao L. Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance Are Induced via the IRE1alpha/XBP-1 Pathway in Subclinical Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:303. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00303>.
40. Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T. Case Finding for Hypothyroidism Should Include Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome Patients: A Latin American Thyroid Society (Lats) Position Statement. *Endocr Pract.* 2019;25(1):101–105. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0317>.
41. Юзвенко Т.Ю. Особенности перебігу цукрового діабету 2-го типу у поєднанні з гіпотиреозом. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2015;8(7):73–77. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.7.2015.72341>.
42. Серкин Д.М., Серкина М.В., Серебрякова О.М., Гринь Н.О. Роль инсулинорезистентности в формировании дислипидемий у пациентов с дисфункциями щитовидной железы. *Забайкальский медицинский вестник.* 2017;(1):1–10. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/1-za-2017-god/rol-insulinorezistentosti-v-formirovani-dislipidemij-u-pacientov-s-disfunkcijami-shhitovidnoj-zhelezy>.
43. Петрик Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреозом. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая.* 2011;7(3):62–66. Режим доступа: <https://cet-endojournals.ru/ket/article/view/4263/2400>.
44. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Глушко А.С. Артериальная гипертензия и ремоделирование сосудов у больных с сахарным диабетом второго типа на фоне сниженной функции щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(4):61–65. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertenziya-i-remodelirovanie-sosudov-u-bolnyh-s-saharnym-diabetom-vtorogo-tipa-na-fone-snizhennoy-funktsii-shhitovidnoy>.
45. Федорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Кузьмина К.В., Лыков А.В. Нарушения ритма сердца у женщин с коморбидностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016;(1):15–21. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/1-za-2016-god/narusheniya-ritma-serdca-u-zhenshin-s-komorbidnostju-ishemicheskoy-bolezni-serdca-saharnogo-diabeta-2-tipa-i-subklinicheskogo-gipotireoza>.
46. Cho J.H., Kim H.J., Lee J.H., Park I.R., Moon J.S., Yoon J.S. et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2016;31(4):703–711. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.198>.
47. La Vignera S., Vita R., Condorelli R.A., Mongioi L.M., Presti S., Benvenia S., Calogero A.E. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine.* 2017;58(3):397–407. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8>.
48. Крицкий Т.И., Пасечко Н.В. Взаимосвязь гипотиреоза и андрогенного дефицита у мужчин в разные периоды зрелого возраста. *Международный эндокринологический журнал.* 2018;14(1):35–39. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089>.
49. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. (ред.). *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей.* М.: МИА; 2010. 534 с.
50. Иловайская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика. *Доктор.Ру.* 2018;6(150):49–55. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55>.
51. Rao M., Zeng Z., Zhou F., Wang H., Liu J., Wang R. et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(3):344–361. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz003>.
52. Романенкова Ю.С., Кузьмина Т.И., Кызымко М.И. Дифференциальная диагностика неврологического дефицита при гипотиреозе. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017;(8-3):143–148. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.62.058>.
53. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе. *Эффективная фармакотерапия.* 2016;(4):40–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25694491>.
54. Bathla M., Singh M., Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):468–474. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183476>.
55. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):239. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0283-7>.
56. Вернигорский В.С., Власенко М.В., Паламарчук А.В., Нежинская-Остапенко З.П., Литвинова С.В., Вильчинская Н.В., Шкаровская С.В. Терапевтические маски гипотиреоза. *Международный эндокринологический журнал.* 2018;14(5):503–507. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688>.
57. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии. *Клиническая медицина.* 2013;91(9):29–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gematologicheskie-narusheniya-pri-subklinicheskom-gipotireoze-i-ih-dinamika-v-protsesse-zamestitelnoy-terapii>.
58. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):241–252. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0047>.
59. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: начало заместительной терапии. *Терапия.* 2016;(6):68–70. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/34040>.
60. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., Sterman A.B., Thevathasan L., Ryan M.F. et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D.* 2016;16(1):53–68. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6>.
61. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171–1173. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1171>.
62. Taylor J., Williams B.O., Frater J., Stott D.J., Connell I. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. *J Int Med Res.* 1994;22(5):273–277. <https://doi.org/10.1177/030006059402200504>.
63. Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. *Медицинский совет.* 2020;(7):96–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.

References

- Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;(4):40–44. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/porazhenie_razlichnykh_organov_i_sistem_pri_gipotireoze.html.
- Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. <https://doi.org/10.1177/2053369117705058>.
- Dutta D., Ahuja A., Selvan C. Immunoglobulin G4 related thyroid disorders: Diagnostic challenges and clinical outcomes. *Endokrynol Pol*. 2016;67(5):520–524. <https://doi.org/10.5603/ep.2016.0061>.
- Erem C., Suleyman A.K., Civan N., Mentese A., Nuhoglu I., Uzun A. et al. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2016;41(4):350–360. <https://doi.org/10.3109/07435800.2016.1163722>.
- Sharma A.K., Arya R., Mehta R., Sharma A.K. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2013;20(35):4411–4418. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660255>.
- Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2014;10(2):157–160. <https://doi.org/10.17925/EE.2014.10.02.157>.
- Ro K., Yuen A.D., Du L., Ro C.C., Seger C., Yeh M.W. et al. Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. *Thyroid*. 2018;28(9):1094–1100. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0362>.
- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V., Kasakova L.V. The Relationship between TSH Values and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Subclinical Hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologia = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2014;10(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/cet201410216-21>.
- Kapralova I.Yu. Indexes of lipid pattern and functional status of myocardium in women with hypothyroidism. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obshchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2014;(2):60–63. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-lipidnogo-profilya-i-funktsionalnoe-sostoyaniye-miokarda-u-zhenshin-s-gipotireozom>.
- Volkova A.R., Berkovich O.A., Dora S.V., Dygun O.D. Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):409–415. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415>.
- Drobysheva E.S., Semko A.A. Hypothyroidism as a risk factor for the development and progression of chronic heart failure in elderly patients with coronary artery disease. In: *Science Today: Global Challenges and Development Mechanisms: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference*. Vologda, April 25, 2018. Vologda: Marker; 2018, pp. 102–105. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34956076>.
- Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Gagarina A.A., Savchuk E.A., Ushakov A.V. Specifics of 24-hour blood pressure and heart rate variability in hypertensive patients depending on thyroid function state. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2018;21(4):57–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sutochnogo-profilya-arterialnogo-davleniya-i-variabelnosti-serdechnogo-ritma-u-boolnyh-arterialnoy-gipertenziei-v-1>.
- Raskina E.A., Sergeev I.A., Feskova A.A., Perfilieva M.V. Features of the course of hypertension on the background of subclinical hypothyroidism. *Natsionalnoe zdorov'e*. 2018;(2):143–149. (In Russ.) Available at: <https://www.nationalnoe-zdorov'e.ru/userfiles/file/pvkxgjthrn12er0x9udpocb-kwi138fvo.pdf>.
- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V., Kazakova L.V. Peculiarities of myocardial diastolic function in patients with autoimmune thyroiditis divided according to the mild hypothyroidism range. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologia = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(4):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket20128442-46>.
- Feskova A.A., Drobysheva E.S., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V. Clinical features of arterial hypertension at subclinical thyroid hypofunction. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine*. 2015;18(6):35–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25033541>.
- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Morozova E.P., Durygina E.M., Kazakova L.V. Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologia = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2015;11(2):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62>.
- Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Savchuk E.A., Gagarina A.A., Gordienko A.I., Khimich N.V., Ushakov A.V. Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(5):538–547. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547>.
- Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P., Brandimarto J., Fang J.C., Sweitzer N.K. et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005266. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005266>.
- Sato Y., Yoshihisa A., Kimishima Y., Kiko T., Watanabe S., Kanno Y. et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol*. 2018;34(1):80–87. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.10.021>.
- Frey A., Kroiss M., Berliner D., Seifert M., Allolio B., Güder G. et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):300–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.064>.
- Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L., Brix T.H., Hegedüs L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):407–416. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0006>.
- Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>.
- Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>.
- Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva Y.S., Fes'kova A.A. Subclinical hypothyroidism as a causes of dyslipidemia. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(1):13–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskii-gipotireoz-kak-odno-iz-prichin-dislipidemii>.
- Zhao M., Yang T., Chen L., Tang X., Guan Q., Zhang B. et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study. *Thyroid*. 2015;25(5):485–493. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0219>.
- Gong Y., Ma Y., Ye Z., Fu Z., Yang P., Gao B. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. *Metabolism*. 2017;76:32–41. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.07.006>.
- Fazaeli M., Khoshdel A., Shafiepour M., Rohban M. The influence of subclinical hypothyroidism on serum lipid profile, PCSK9 levels and CD36 expression on monocytes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):312–316. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.021>.
- Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76–84. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010076>.
- Zhao T., Chen B., Zhou Y., Wang X., Zhang Y., Wang H., Shan Z. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016053. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016053>.
- Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A., Saxena A., Das S., Younus A. et al. Effect of thyroxine treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(7):643–659. <https://doi.org/10.5551/jat.39917>.
- Saif A., Mousa S., Assem M., Tharwat N., Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Connect*. 2018;7(10):1075–1080. <https://doi.org/10.1530/ec-18-0194>.
- Delitala A.P., Filigheddu F., Orru M., AlGhatrif M., Steri M., Pilia M.G. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(12):1104–1110. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.09.001>.
- Blum M.R., Gencer B., Adam L., Feller M., Collet T.H., da Costa B.R. et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2988–2997. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00279>.
- Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidity in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Park S.Y., Park S.E., Jung S.W., Jin H.S., Park I.B., Ahn S.V., Lee S. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(1):87–96. <https://doi.org/10.1111/cen.13345>.
- Chang Y.C., Hua S.C., Chang C.H., Kao W.Y., Lee H.L., Chuang L.M. et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J Clin Med*. 2019;8(6):817. <https://doi.org/10.3390/jcm8060817>.
- Yang L., Lv X., Yue F., Wei D., Liu W., Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational

- studies. *Endocr Res.* 2016;41(2):158–165. <https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1108332>.
38. Amouzegar A., Kazemian E., Abdi H., Mansournia M.A., Bakhtiyari M., Hosseini M.S., Azizi F. Association Between Thyroid Function and Development of Different Obesity Phenotypes in Euthyroid Adults: A Nine-Year Follow-Up. *Thyroid.* 2018;28(4):458–464. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0454>.
 39. Xu C., Zhou L., Wu K., Li Y., Xu J., Jiang D., Gao L. Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance Are Induced via the IRE1alpha/XBP-1 Pathway in Subclinical Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:303. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00303>.
 40. Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T. Case Finding for Hypothyroidism Should Include Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome Patients: A Latin American Thyroid Society (Lats) Position Statement. *Endocr Pract.* 2019;25(1):101–105. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0317>.
 41. Yuzvenko T.Yu. Features of Type 2 Diabetes Mellitus in Combination with Hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2015;8(72):73–77. (In Ukraine). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.72.2015.72341>.
 42. Serkin D.M., Serkina M.V., Serebryakova O.M., Grin N.O. Role of insulin resistance in the formation of dyslipidemia in patients with thyroid dysfunction. *Zaboykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikal Medical Bulletin.* 2017;1(1):1–10. (In Russ.) Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2017-god/rol-insulinorezistentosti-v-formirovani-dislipidemii-u-pacientov-s-disfunkcijami-shhitovidnoj-zhelezy>.
 43. Petrik G.G. Metabolic and hemostatic parameters in patients with type 2 diabetes and hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tiroideologiya = Clinical and Experimental Thyroidology.* 2011;7(3):62–66. (In Russ.) Available at: <https://cet-endojournals.ru/ket/article/view/4263/2400>.
 44. Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Glushko A.S. Arterial hypertension and vascular remodeling in patients with diabetes mellitus type 2 and decreased thyroid function. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2017;20(4):61–65. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertenziya-i-remodelirovanie-sosudov-u-bolnyh-s-saharnym-diabetom-vtorogo-tipa-na-fone-snizhennoy-funktsii-schitovidnoj>.
 45. Fedorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M., Kuzmina K.V., Lykov A.V. The arrhythmic disorders in women with combination of coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, and subclinical hypothyroidism. *Zaboykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikal Medical Bulletin.* 2016;1(1):15–21. (In Russ.) Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2016-god/naruseniya-ritma-serdca-u-zhenshin-s-komorbidnostju-ishemicheskoy-bolezni-serdca-saharnogo-diabeta-2-tipa-i-subklinicheskogo-gipotireoza>.
 46. Cho J.H., Kim H.J., Lee J.H., Park I.R., Moon J.S., Yoon J.S. et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2016;31(4):703–711. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.198>.
 47. La Vignera S., Vita R., Condorelli R.A., Mongioi L.M., Presti S., Benvenega S., Calogero A.E. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine.* 2017;58(3):397–407. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8>.
 48. Krytskiy T.I., Pasiechko N.V. Correlation of hypothyroidism and androgen deficiency in men of different periods of mature age. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 14(1):35–39. (In Ukraine). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089>.
 49. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. (eds.). *Unintention of Pregnancy: A Guidem for Practicing Doctors.* Moscow: MIA; 2010. 534 p. (In Russ.).
 50. Ilovaikaya I.A. Hyperandrogenic disorders and femal diseases: differential diagnosis and Treatment Approaches. *Doctor.Ru.* 2018;6(150):49–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55>.
 51. Rao M., Zeng Z., Zhou F., Wang H., Liu J., Wang R. et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(3):344–361. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz003>.
 52. Romanenkova Yu.S., Kuzminova T.I., Kyzymko M.I. Differential diagnostics of neurological deficiency in case of hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2017;8(3):143–148 (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.62.058>.
 53. Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2016;4(4):40–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25694491>.
 54. Bathla M., Singh M., Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):468–474. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183476>.
 55. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):239. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0285-7>.
 56. Vernigorskiy V.S., Vlasenko M.V., Palamarchuk A.V., Nezhinskaya-Astapenko Z.P., Litvinova S.V., Vilchinskaya N.V., Shkarivska S.V. Therapeutic 'masks' of hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018;14(5):503–507. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688>.
 57. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal).* 2013;91(9):29–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gematologicheskie-naruseniya-pri-subklinicheskoy-gipotireoze-i-ih-dinamika-v-protsesse-zamestitelnoy-terapii>.
 58. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):241–252. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0047>.
 59. Morgunova T.B., Fadeev V.V. Hypothyroidism: initiation of replacement therapy. *Terapiya = Therapy.* 2016;6(6):68–70. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/rus/archive/article/34040>.
 60. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., Sterman A.B., Thevathasan L., Ryan M.F. et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D.* 2016;16(1):53–68. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6>.
 61. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171–1173. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1171>.
 62. Taylor J., Williams B.O., Frater J., Stott D.J., Connell J. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. *J Int Med Res.* 1994;22(5):273–277. <https://doi.org/10.1177/030006059402200504>.
 63. Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solovyeva I.V. Hypothyroidism: current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;7(9):96–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.

Информация об авторах:

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; andrey.verbovoy@rambler.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yulyadoll@mail.ru

Каторжанская Татьяна Юрьевна, врач-эндокринолог высшей категории, Самарская городская поликлиника №9 Октябрьского района; 443110, Россия, Самара, ул. Челюскинцев, д. 1

Каторжанский Вадим Константинович, врач-эндокринолог высшей категории, Самарская консультативно-диагностическая поликлиника №14; 443011, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 311

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; andrey.verbovoy@rambler.ru

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yulyadoll@mail.ru

Tatyana Yu. Katorzhanskaya, Endocrinologist of the Highest Category, Samara City Polyclinic No.9 of the Oktyabrsky District; 1, Chelyuskintsev St., Samara, 443110, Russia

Vadim K. Katorzhanskiy, Endocrinologist of the Highest Category, Samara Consultative and Diagnostic Polyclinic No.14; 311, Novo-Sadovaya St., Samara, 443011, Russia

Анализ тиреоидного статуса беременных женщин в регионе легкого йодного дефицита

Л.А. Суплотова¹, ORCID: 0000-0001-9253-8075, suplotova@mail.ru

О.Б. Макарова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4663-0289, dr.makarova@yahoo.com

Е.Н. Максьюкова², ORCID: 0000-0003-2108-5309, dr.maksyukova@mail.ru

Л.Н. Смолина², ORCID: 0000-0002-4729-7660, dr.smolina@bk.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Родильный дом №2; 625048, Россия, Тюмень, ул. Холодильная, д. 58

Резюме

Введение. Гормоны щитовидной железы играют важную роль во время беременности, обеспечивая органогенез, рост и развитие плода, участвуют в формировании и развитии головного мозга и его структур, влияя на когнитивные способности. Дисфункция щитовидной железы ассоциирована с патологическим течением беременности и родов, а также негативным влиянием на плод. Йодный дефицит, сохраняющийся на всей территории России, создает предпосылки для более частого развития субклинического гипотиреоза и гипотироксинемии беременных. Поэтому раннее выявление дисфункции щитовидной железы в период гестации в регионе йодного дефицита является актуальным.

Цель. Оценить тиреоидный статус у беременных женщин в регионе йодного дефицита.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное одновыборочное исследование в популяции беременных женщин, вставших на учет с июня 2019 г. по декабрь 2019 г. в женскую консультацию г. Тюмени.

Результаты. По результатам медико-биологического мониторинга йодного дефицита в популяции беременных женщин г. Тюмени улучшилось йодное обеспечение, о чем свидетельствует медианная концентрации йодурии 154,4 мкг/л, частота эндемического зоба составила 0,37%. Сплошной скрининг женщин в 1-м триместре беременности без тиреоидной патологии в анамнезе выявил субклинический гипотиреоз у 21,5% беременных, носительство антител к тиреопероксидазе установлено у 10,5% женщин.

Выводы. Учитывая сохраняющуюся проблему йодного дефицита, широкое распространение субклинического гипотиреоза в популяции беременных женщин необходимо включить исследование тиреоидного статуса в стандарт обследования беременных при постановке на учет в женскую консультацию для ранней диагностики и своевременной терапии гипотиреоза. Также рекомендовано продолжить профилактические мероприятия, направленные на восполнение йодного дефицита, начиная с этапа прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: щитовидная железа, гормоны, дисфункция, скрининг, беременность, йодурия

Для цитирования: Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Максьюкова Е.Н., Смолина Л.Н. Анализ тиреоидного статуса беременных женщин в регионе легкого йодного дефицита. *Медицинский совет.* 2021;(12):276–284. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-276-284>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the thyroid status of pregnant women in the region of mild iodine deficiency

Lyudmila A. Suplotova¹, ORCID: 0000-0001-9253-8075, suplotova@mail.ru

Olga B. Makarova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4663-0289, dr.makarova@yahoo.com

Elena N. Maksyukova², ORCID: 0000-0003-2108-5309, dr.maksyukova@mail.ru

Lyudmila N. Smolina², ORCID: 0000-0002-4729-7660, dr.smolina@bk.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Tyumen Maternity Hospital No. 2; 58, Cholodilnaya St., Tyumen, 625027, Russia

Abstract

Introduction. Thyroid hormones play an important role during pregnancy, providing organogenesis, growth and development of the fetus, participate in the formation and development of the brain and its structures, affecting cognitive abilities. Thyroid dysfunction is associated with the pathological course of pregnancy and childbirth, as well as a negative effect on the fetus. Iodine deficiency, which persists throughout Russia, creates the preconditions for the more frequent development of subclinical hypothyroidism and hypothyroxinemia in pregnant women. Therefore, early detection of thyroid dysfunction during gestation in the region of iodine deficiency is relevant.

Aim. To assess the thyroid status in pregnant women in the region of iodine deficiency.

Materials and methods. A single-center, prospective, one-sample study was performed in a population of pregnant women registered from June 2019 to December 2019 to the antenatal clinic in Tyumen.

Results. According to the results of biomedical monitoring of iodine deficiency in the population of pregnant women in Tyumen, iodine supply improved, as evidenced by the median concentration of ioduria 154.4 µg / l, the frequency of endemic goiter was 0.37%. Continuous screening of women in the 1st trimester of pregnancy without thyroid pathology revealed subclinical hypothyroidism in 21.5% of pregnant women, carriage of antibodies to thyroperoxidase was found in 10.5% of women.

Conclusions. Given the persisting problem of iodine deficiency, the widespread occurrence of subclinical hypothyroidism in the population of pregnant women, it is necessary to include the study of thyroid status in the standard of examination of pregnant women when registering in an antenatal clinic for early diagnosis and timely treatment of hypothyroidism. It is also recommended to continue preventive measures aimed at replenishing the iodine deficiency starting from the stage of pregravid preparation.

Keywords: thyroid gland, hormones, dysfunction, screening, pregnancy, ioduria

For citation: Suplotova L.A., Makarova O.B., Maksyukova E.N., Smolina L.N. Analysis of the thyroid status of pregnant women in the region of mild iodine deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):276–284. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-276-284>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический дефицит йода приводит к широкому спектру патологии, объединенных термином «йододефицитные заболевания» (ЙДЗ) [1–4]. Помимо заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), ЙДЗ включают в себя патологические состояния, обусловленные относительным дефицитом тиреоидных гормонов: нарушение репродуктивной функции, невынашивание беременности, врожденные аномалии и мертворождения, замедление роста и развития детей, а также когнитивные расстройства [1–4]. Однако наибольшую опасность йодный дефицит оказывает на этапе внутриутробного развития ребенка и в раннем детском возрасте в связи с большим значением тиреоидных гормонов в формировании структур головного мозга и развития интеллекта. Наличие даже легкого йодного дефицита в регионе приводит к снижению умственных способностей, расстройствам психического здоровья и ослаблению физического развития детей [4–9].

Вопросы профилактики йодного дефицита являются одним из приоритетных направлений здравоохранения во всем мире, что нашло отражение в деятельности международных организаций ООН, ЮНИСЕФ (от англ. United Nations International Children's Emergency Fund; международная организация, действующая под эгидой ООН), ВОЗ, Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями¹. Международная группа по развитию детей определила дефицит йода как 1 из 4 ключевых глобальных факторов риска для развития ребенка, где потребность вмешательства является срочной [10]. Основной стратегией для достижения достаточного потребления йода в большинстве стран мира является йодирование поваренной соли. В то время как во всем мире сокращается число йододефицитных территорий, растет количество стран с оптимальным йодным обеспечением, Россия остается на карте глобального потребления йода в аутсайдерах и входит в число

23 стран с сохраняющимся йодным дефицитом и отсутствием закона о всеобщем йодировании соли (рис. 1).

В то же время глобальная карта йодного потребления в популяции беременных демонстрирует большое количество стран с неоптимальными показателями йодурии, свидетельствующими о сохраняющемся йодном дефиците в группе риска (рис. 2).

Во время беременности потребность в йоде возрастает на 50% вследствие увеличения синтеза тиреоидных гормонов у женщины, а также за счет повышенной потребности плода и увеличения экскреции йода с мочой [4, 8, 9]. В связи с важностью именно этого периода в становлении и развитии головного мозга, нервной системы у ребенка ВОЗ включила беременных, кормящих женщин и детей до 2 лет в группы риска по развитию йододефицитных состояний. Согласно рекомендациям ВОЗ, беременные и кормящие женщины должны получать 250 мкг йода с едой и/или за счет приема йодида калия². Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров гинекологов по нормальной беременности от 2019 г., женщинам, планирующим беременность, и всем беременным при постановке на учет в женской консультации назначаются препараты, содержащие 200 мкг йодида калия в сутки на протяжении всего периода гестации и кормления грудью [11].

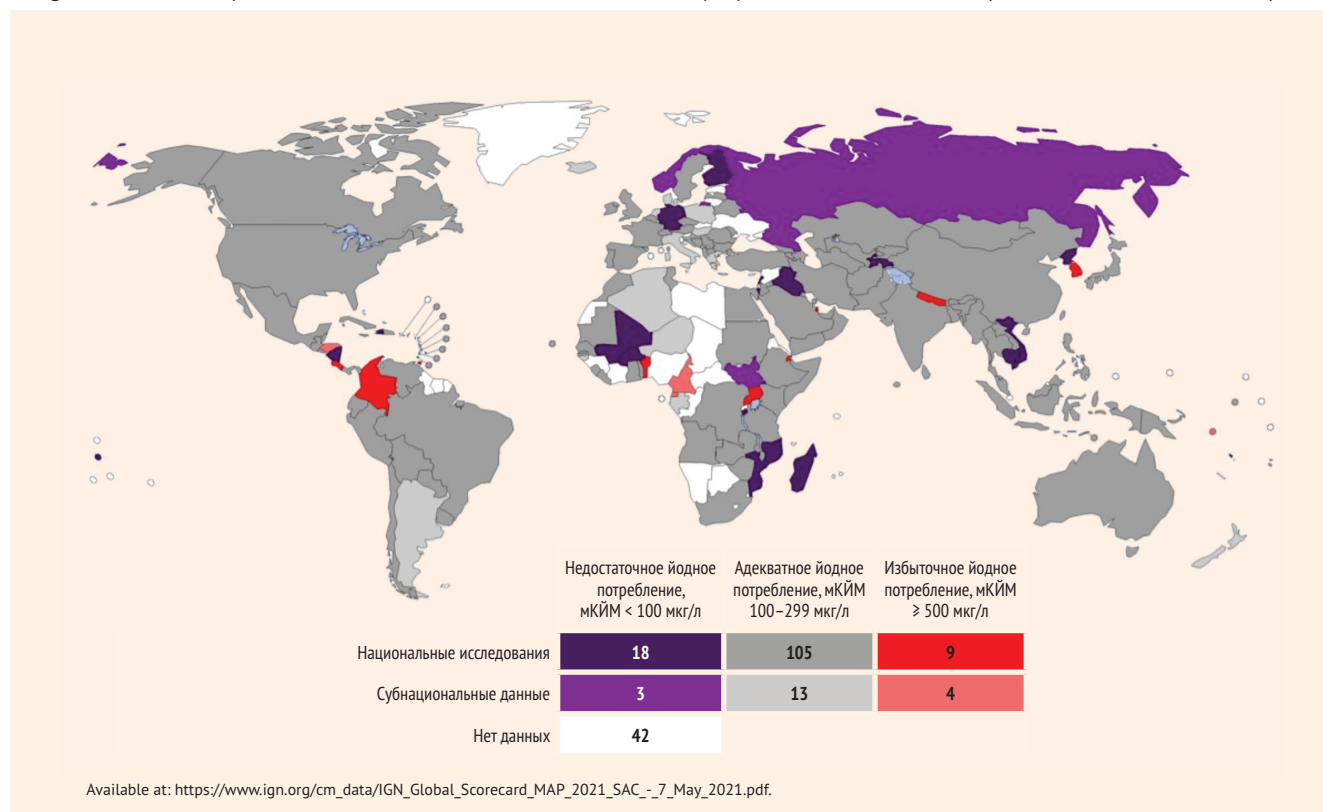
Помимо йодного дефицита, важное значение в период гестации имеет функция щитовидной железы беременной женщины. Некомпенсированный гипотиреоз приводит к осложнениям как со стороны матери (повышается относительный риск прерывания беременности в 1,8–3,4 раза, преждевременных родов – до 3,4 раза), так и со стороны плода (снижение интеллекта, нарушение роста и развития ребенка) [12–16]. Также известна неблагоприятная роль высокого уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) на функцию щитовидной железы и на вынашивание беременности. Установлено, что риск спонтанных выкидышей у носителей АТ-ТПО повышается

¹ World Health Organization. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodination. Geneva; 1994. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715>.

² World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization; 2007. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

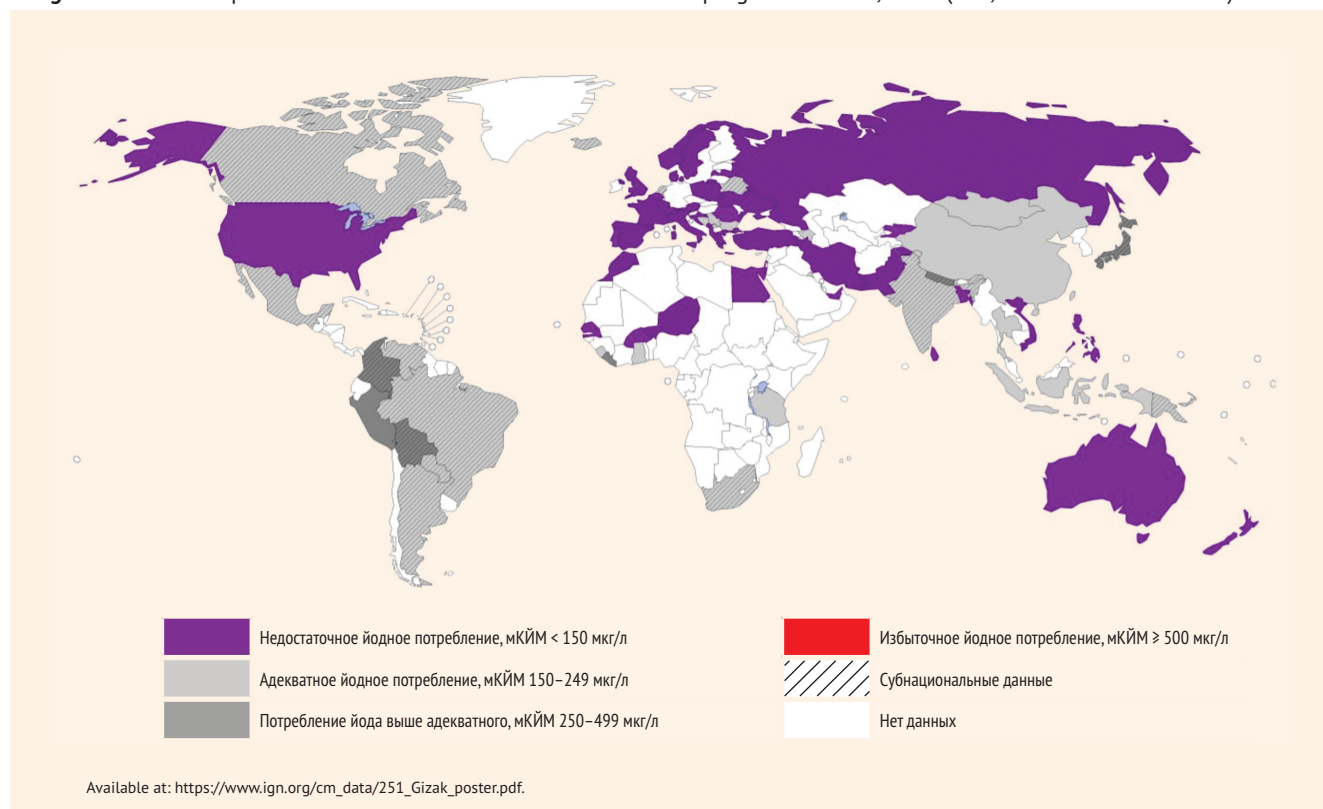
● **Рисунок 1.** Глобальная карта йодного потребления по данным медианы йодурии у детей препубертатного возраста, 2021 г. (IGN, Iodine Global network)

● **Figure 1.** Global map of iodine intake based on median ioduria in prepubertal children, 2021. (IGN, Iodine Global Network)



● **Рисунок 2.** Глобальная карта йодного потребления по данным медианы йодурии у беременных женщин, 2017 г. (IGN, Iodine Global network)

● **Figure 2.** Global map of iodine intake based on median ioduria in pregnant women, 2017. (IGN, Iodine Global network)



в 2,73 раза за счет повышения риска развития гипотиреоза, а также развивающейся относительной гипотироксинемии при нормальном уровне ТТГ. В метаанализах показана ассоциация носительства АТ-ТПО с риском прерывания беременности и преждевременных родов, при этом в двух рандомизированных исследованиях продемонстрировано снижение рисков более чем в 2 раза при назначении терапии левотироксином натрия [17], также установлено увеличение рождаемости на фоне назначения левотироксина натрия женщинам с риском привычного невынашивания и носительством АТ-ТПО [18].

В связи с широким распространением патологии щитовидной железы в России, наличием йодного дефицита на всей территории страны, отсутствием обязательного скрининга беременных на нарушение функции щитовидной железы весьма актуальным является исследование тиреоидного статуса во время беременности у женщин без патологии щитовидной железы в регионе йодного дефицита.

Цель. Оценить тиреоидный статус у беременных женщин в регионе йодного дефицита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое, проспективное, одновыборочное исследование в популяции беременных женщин – региона легкого йодного дефицита. Выборка формировалась сплошным способом: в исследование включались все беременные женщины, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, вставших на учет в консультацию №2 г. Тюмени.

Критерии соответствия. В исследование включены беременные женщины 18 лет и старше, вставшие на учет в женскую консультацию в 1-м триместре и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались женщины с любой патологией щитовидной железы в анамнезе, получающие препараты, которые могут повлиять на результаты исследования (кордарон, рентген-контрастные вещества, вводимые при обследованиях за 6 мес. до исследования, другие препараты, содержащие фармакологические дозы йода выше 1000 мкг), а также при состояниях и заболеваниях, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на результаты исследования.

Из 477 беременных, вставших на учет в женскую консультацию в течение полугода, 213 были исключены по причине несоответствия критериям включения и исключения: позднее обращение ($n = 69$), патология щитовидной железы в анамнезе ($n = 42$: субклинический гипотиреоз – 31, АИТ – 4, узловой зоб – 3, гестационный тиреотоксикоз – 2, болезнь Грейвса в анамнезе – 1, гемиструма по поводу узлового зоба – 1), отказ от участия ($n = 48$), невозможность дальнейшего наблюдения ($n = 36$). Таким образом, в исследование было включено 264 женщины.

Условия проведения. Набор материала осуществлен на базе женской консультации №2 ГБУЗ ТО «Роддом №2»

(главный врач Е.Н. Макслюкова). Выбор женской консультации осуществлен методом случайной выборки из всех женских консультаций г. Тюмени.

Продолжительность исследования. Период включения пациентов в исследование проводился с июля по декабрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства. Беременным, включенным в исследование, проводилось анкетирование, позволяющее оценить использование йодированной соли в домохозяйствах, осмотр эндокринолога, включающий пальпаторное исследование щитовидной железы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы беременным женщинам проводилось с использованием портативного аппарата УЗ-сканера 200 Pie Medical, датчиком с частотой 7,5 МГц, с определением размеров и структуры ЩЖ. Определение уровня экскреции йода с мочой проводилось церий-арсенидовым методом в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ (Москва) (директор – чл.-корр. РАН Н.Г. Мокрышева), с вычислением медианной концентрации йодурии. Тяжесть йодного дефицита оценивалась по критериям ВОЗ 2007 г.³

Для оценки тиреоидного статуса определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина (Т4 св.), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) методом иммуноферментного анализа в клинико-диагностической лаборатории университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России (зав. диагностическим отделением УМК ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России к.м.н. Н.Ю. Южакова). В связи с тем что в России в настоящее время нет разработанных триместр-специфичных референсных значений показателей тиреоидного статуса для беременных женщин, были использованы нормативы, рекомендованные Европейской тиреоидологической ассоциацией в 2014 г. [19].

Этическая экспертиза. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России от 27 мая 2019 г. (выписка из протокола №85).

Статистический анализ. Материалы исследования статистически обработаны с применением программы Microsoft Office Excel 2010, а также пакета прикладных программ, разработанных компанией IBM (США), – Statistical Package for the Social Science 26.0 for Windows (IBM SPSS Statistics 26 версия) и с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Соответствие нормальному закону распределения признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Ввиду непараметрического распределения количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и 25;75 [Q1;Q3] перцентилей. Для сравнения нескольких независимых выборок применяли непараметрический критерий U Манна – Уитни. С помо-

³ World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization; 2007. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

щью рангового корреляционного анализа Спирмена оценивали силу связи количественных показателей. Различия оцениваемых показателей считались статистически значимыми при уровне p равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования. Проведено обследование 264 условно здоровых беременных женщин в 1-м триместре. Средний возраст беременных составил $29 \pm 5,2$ лет (от 18 до 43 лет). Средний срок гестации при обследовании – 9,9 нед.

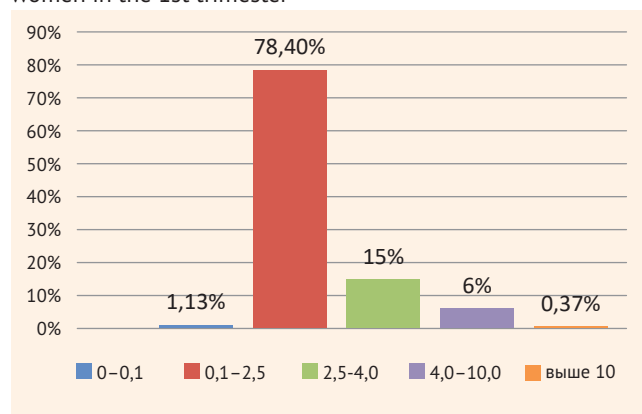
Основные результаты исследования. Результаты скрининга патологии щитовидной железы среди условно здоровых беременных, не имеющих анамнеза тиреоидной патологии, представлены в *табл. 1*.

По результатам исследования у 207 (78,4%) беременных показатели ТТГ находились в пределах референсных значений, рекомендованных для 1-го триместра беременности, – 0,1–2,5 мМЕ/л [19]. Увеличение уровня ТТГ выше верхней границы референсного интервала (2,5 мМЕ/л) определено у 57 (21,5%) женщин, среди них только у 16 (6%) беременных ТТГ был выше 4,0 мМЕ/л и у 1 (0,37%) диагностирован манифестный гипотиреоз. Остальные 40 (15%) обследованных имели

- **Таблица 1.** Структура патологии щитовидной железы среди условно здоровых беременных
- **Table 1.** Thyroid pathology patterns among conditionally healthy pregnant women

Нозологическая форма	% (абс. число)
Субклинический гипотиреоз	21,5% (57)
Манифестный гипотиреоз	0,37% (1)
Гестационный субклинический тиреотоксикоз	1,13% (3)
Повышение уровня АТ-ТПО	10,6% (28)
Узловой зоб	0,7% (2)
Диффузный зоб	0,37% (1)

- **Рисунок 3.** Частотное распределение уровня ТТГ у беременных в 1-м триместре
- **Figure 3.** Frequency distribution of TTH levels in pregnant women in the 1st trimester



уровень ТТГ в интервале от 2,5–4,0 мМЕ/л. Уровень ТТГ ниже референса (ниже 0,1 мМЕ/л) определен у 3 (1%) беременных (*рис. 3*).

Повышение титров АТ-ТПО зафиксировано у 28 (10,6%) человек.

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы диффузный зоб выявлен у одной женщины (0,3%), у двух (0,7%) женщин впервые диагностирован узловой зоб во время беременности.

Медианная концентрация йодурии (мКЙМ) у беременных женщин составила 154,4 [86–290,4] мкг/л, что соответствует оптимальному йодному обеспечению в этой когорте. Однако только 50,7% беременных имели уровни йодурии в целевом диапазоне; у 3,4% йодурия превышала 500 мкг/л; у 45,8% женщин показатели экскреции йода с мочой не достигали рекомендованного уровня для беременных; результатов ниже 20 мкг/л установлено не было.

Анкетирование беременных женщин показало, что йодированной солью с целью профилактики йодного дефицита в семье пользуются только 54% (135) респондентов. У женщин, использовавших йодированную соль в домохозяйствах для приготовления пищи, объем щитовидной железы был значимо ниже, чем у беременных, не пользующихся ею ($p = 0,0444$) (*рис. 5*).

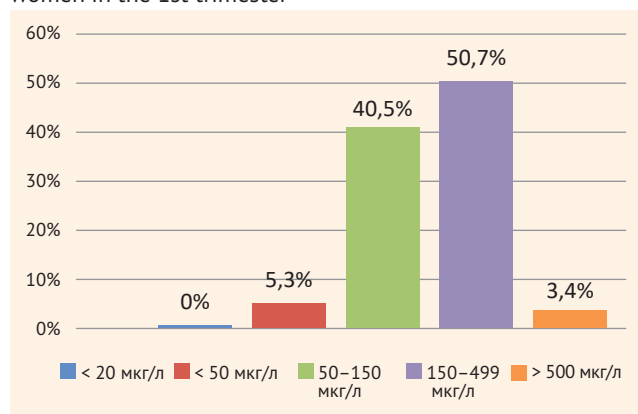
Также установлено, что в 1-м триместре беременности препараты йода использовали 74,6% (197) беременных, из которых 58,8% (116) также употребляли йодированную соль, в то время как в группе беременных, не получающих препараты йода, только 28,3% (19) имели йодированную соль в домохозяйствах. Доля беременных женщин, не получающих препараты йода и не использующих йодированную соль, составила 16,3% (43).

Нежелательные явления. При проведении исследования нежелательных явлений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

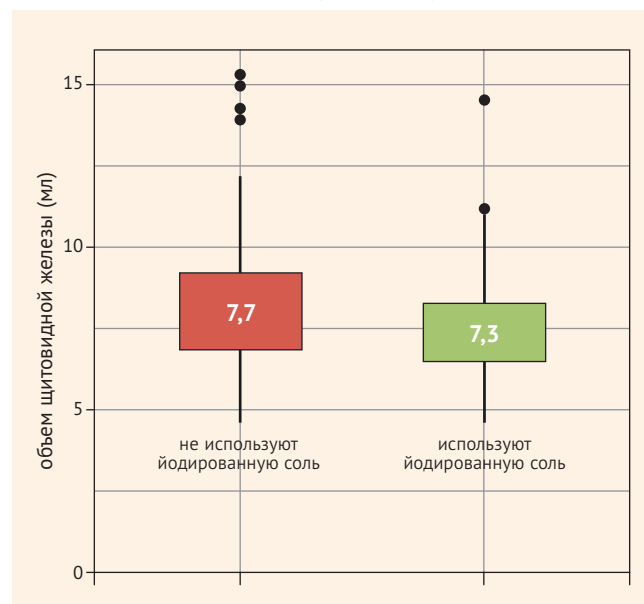
Первичные эпидемиологические исследования в 1994–1996 гг. в Тюменской области продемонстрирова-

- **Рисунок 4.** Частотное распределение йодурии у беременных женщин в 1-м триместре
- **Figure 4.** Frequency distribution of ioduria in pregnant women in the 1st trimester



● **Рисунок 5.** Анализ объема щитовидной железы в зависимости от использования йодированной соли в питании ($p = 0,0444$)

● **Figure 5.** Analysis of thyroid gland volume as a function of iodized salt intake in the diet ($p = 0.0444$)



ли наличие йодного дефицита⁴, что явилось предпосылкой для принятия управленческих решений: в регионе с 1997 г. реализуется программа профилактики йодного дефицита в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача по Тюменской области от 15.09.1997 №17 «О профилактике йододефицитных состояний» и распоряжением губернатора Тюменской области от 30.10.1997 № 694-р «О профилактике йододефицитных состояний», согласно которым в качестве массовой йодной профилактики рекомендовано использование йодированной соли. Для групповой профилактики йодного дефицита в группах риска, к которым относятся беременные и кормящие женщины, рекомендуется использовать лекарственные препараты йода в физиологической концентрации.

На фоне реализации программы профилактики ЙДЗ в популяции беременных женщин наблюдается положительная динамика за 20-летний период, характеризующаяся улучшением показателей йодурии, которая выросла с 92,8 мкг/л в 1999 г.⁵ до 154,4 мкг/л в 2019 г., достигнув целевых значений для беременных 150 мкг/л, что свидетельствует об оптимальном статусе йодного потребления в этой когорте. Также закономерно на фоне нормализации йодурии наблюдается снижение частоты диффузного зоба с 17,8% в 1999 г. [20] до 0,37% в 2019 г., что также характеризует нормализацию йодного статуса в популяции беременных г. Тюмени. Во многом это обусловлено проводимой групповой профилактикой с использованием лекарственных препаратов и поливитаминных ком-

плексов, содержащих физиологическую суточную дозу калия йодида, рекомендованную для беременных. В то же время, согласно критериям эффективности программ профилактики ЙДЗ, доля домашних хозяйств, употребляющих качественную йодированную соль, должна превышать 90% (табл. 2) [21], а в нашем случае этот показатель составляет только 54%, что свидетельствует о недостаточной эффективности существующей добровольной модели профилактики йодного дефицита.

Кроме того, в группе беременных, не получающих препараты йода, доля использующих йодированную соль ниже и составляет всего 28,3% (19), также установлено, что 16,2% (43) женщин в 1-м триместре не пользовались йодированной солью и не получали препараты йода, что обуславливает высокую долю женщин с йодурией менее 150 мкг/л – 45,8% (рис. 4). Также частотное распределение йодурии показало, что 3,4% (9) беременных имели уровни йодурии выше 500 мкг/л, что является небезопасным, т. к. избыточное поступление йода ассоциировано с риском манифестации гипотиреоза вследствие аутоиммунного тиреоидита и изолированной гипотироксинемии. Безопасными дозами йодида калия считаются дозы не более 500 мкг в сутки [20, 21].

Большинство стран мира внедрило разные программы профилактики йодного дефицита на государственном

● **Таблица 2.** Критерии эффективности профилактики йододефицитных заболеваний (ВОЗ, ЮНИСЕФ, ICCIDD, 2001, 2007, 2014)* [20]

● **Table 2.** Performance criteria for prevention of iodine deficiency diseases (WHO, UNICEF, ICCIDD, 2001, 2007, 2014)* [20]

Индикатор	Цели
Йодирование соли	
• Доля домашних хозяйств, употребляющих качественную йодированную соль	> 90%
Концентрация йода в моче	
• Медиана йодурии в общей популяции	100–199 мкг/л
• Медиана йодурии у беременных женщин	150–249 мкг/л

* World Health Organization: Salt Reduction and Iodine Fortification Strategies in Public Health. Geneva; 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/101509/9789241506694_eng.pdf?sequence=1.

● **Таблица 3.** Суточная потребность в йоде (ВОЗ, ЮНИСЕФ, Международный совет по контролю за йододефицитными состояниями, 2007 г)*

● **Table 3.** Daily iodine intake (WHO, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Conditions, 2007)*

Группы людей	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети от 0 до 5 лет	90
Дети от 5 до 12 лет	120
Подростки, взрослые	150
Беременные и кормящие	250

* World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization; 2007. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

⁴ Суплотова Л. А. Эпидемиология йододефицитных заболеваний в различных климатогеографических районах Западной Сибири: автореферат дис. ... на соискание ученой степени д-ра мед. наук. Москва; 1997. 38 с.

⁵ Туровнина Е. Ф. Профилактика и мониторинг зобной эндемии в Западно-Сибирском регионе: автореферат дис. ... на соискание ученой степени д-ра мед. наук. Тюмень; 2007. 42 с.

уровне и с успехом ликвидировали йодный дефицит, что подтверждается эпидемиологическими исследованиями, в т. ч. в популяции беременных женщин. Так, например, в штате Мичиган (США) проведено обследование беременных женщин в 1-м триместре ($n = 801$): медианная концентрация йодурии составила 171 мкг/л, характеризую достаточное йодное потребление [22, 23]. В Ливане медианная концентрация йодурии (178–187 мкг/л) у беременных на фоне использования йодированной соли (содержание йода в образцах соли 30–39 г/кг) демонстрирует схожие результаты. В Великобритании нет программы всеобщего йодирования соли, основным диетическим источником йода являются молоко и молочные продукты, и результаты обследования беременных женщин выявили неудовлетворительную медианную концентрацию йодурии 76 мкг/л, свидетельствующую о йодном дефиците в этой когорте [24, 25]. Исследование S.C. Bath и M.P. Rayman в 2013 г. показало, что доля беременных женщин в Великобритании, получающих дотацию йода в виде таблетированных препаратов и добавок, не превышает 42%, также исследование продемонстрировало низкие показатели медианной концентрации йодурии – 66 и 55 мкг/л в разных регионах страны [26].

В Республике Беларусь внедрена программа профилактики ЙДЗ путем обязательного добавления йодированной соли в продукты массового потребления: хлебобулочные изделия и промышленно переработанные (консервы, сыры, колбаса, полуфабрикаты и т. д.), в то время как в розничной торговле разрешена продажа как йодированной, так и обычной соли. Такая программа обеспечила оптимальное йодное потребление в популяции в течение последних 20 лет, однако в популяции беременных женщин показатели йодной обеспеченности указывают на сохраняющийся йодный дефицит в этой группе (медианная концентрация йодурии составила 121 мкг/л). По данным анкетирования, 75,2% семей беременных женщин в Беларуси используют йодированную соль, и только 28,7% заявили, что используют ее постоянно, еще 55,5% женщин используют йодные добавки. Эти результаты свидетельствуют, что в условиях только йодирования продуктов питания, низкой доли семей, пользующихся йодированной солью на постоянной основе, в популяции беременных женщин в связи с повышенной потребностью в йоде в этот период необходимо использование дотации йода из других источников (препараты йода) [27].

Увеличение медианной концентрации йодурии в популяции беременных в г. Тюмени обусловлено прежде всего групповой профилактикой. Установлено, что в 1-м триместре беременности препараты йода использовали 74,6% беременных (197), а к 3-му триместру их доля возросла до 90,1% (238). Однако низкий процент употребления йодированной соли в семьях свидетельствует об отсутствии профилактики для других членов семьи, в т. ч. старших детей, что обуславливает сохраняющийся в регионе йодный дефицит легкой степени. Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в групповой профилактике йодного дефицита у беременных женщин г. Тюмени, сохраняющийся йодный дефицит легкой степе-

ни в популяции в целом диктует необходимость принятия федерального закона о всеобщем йодировании соли.

Исследование тиреоидного статуса условно здоровых беременных женщин выявило высокую распространенность субклинического гипотиреоза (21,5%). Полученные результаты по частоте субклинического гипотиреоза, гестационного тиреотоксикоза и носительства АТ-ТПО сопоставимы с результатами, полученными А.З. Булгаковой и др. [28]. В то же время показатели частоты диффузного и узлового зоба отличаются, что связано с разным исследованием (в нашей работе пациенты с патологией щитовидной железы исключались), а также уровнем йодного обеспечения в популяции беременных женщин Башкирии и г. Тюмени. Схожие результаты по распространенности субклинического гипотиреоза у беременных были получены в Саудовской Аравии, где при проведении обследования только по показаниям было выявлено 13% беременных с СГ, в то время как в исследовании при сплошном скрининге частота СГ увеличилась до 30% [29].

Вопрос о внедрении универсального скрининга на СГ в популяции беременных остается дискуссионным. В рекомендациях ATA 2017 г. [21] определен спектр показаний для исследования ТТГ беременным женщинам, в то время как ряд авторов диктует необходимость внедрения сплошного скрининга в 1-м триместре. R. Negro et al. [30] показали меньшее количество акушерских осложнений в группе низкого риска, выявленных с помощью универсального скрининга и получивших заместительную терапию. Также было показано снижение частоты выкидышей на фоне своевременной терапии СГ беременным с АТ-ТПО. Более того, исследование, оценивающее экономическую эффективность скрининга всех беременных женщин на патологию щитовидной железы в течение 1-го триместра, продемонстрировало положительную рентабельность по сравнению с отсутствием скрининга [29, 30].

ВЫВОДЫ

В популяции беременных женщин г. Тюмени на фоне групповой профилактики достигнута положительная динамика йодного обеспечения за счет использования препаратов йода. Однако низкая доля лиц, использующих йодированную соль в своем рационе, сохраняющийся йодный дефицит легкой степени в регионе обосновывает необходимость принятия закона о всеобщем йодировании соли.

Учитывая широкую распространенность субклинического гипотиреоза по результатам сплошного скрининга здоровых женщин без анамнеза тиреоидной патологии, подтверждает необходимость включения исследования ТТГ в 1-м триместре всем беременным женщинам, а в случае его превышения $\geq 2,5$ мЕД/л рекомендуется определение Т4 св. и АТ-ТПО для ранней диагностики и своевременного назначения заместительной терапии.



Поступила / Received 15.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.07.2021
Принята в печать / Accepted 06.07.2021

Список литературы

- Zimmermann M.B., Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutrition Reviews*. 2012;70(10):553–70. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x>.
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йоддефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):21–37. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiticheskiy-obzor-rezultatov-monitoringa-osnovnyh-epidemiologicheskikh-harakteristik-yododefitsitnyh-zabolevaniy-u-naseleniya/viewer>.
- Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2015;11(1):12–21. <https://doi.org/10.14341/ket2015112-21>.
- Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251–1262. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3).
- Leung A.M., Brent G.A. Children of mothers with iodine deficiency during pregnancy are more likely to have lower verbal IQ and reading scores at 8–9 years of age. *Evid Based Nurs*. 2014;17(3):86. <https://doi.org/10.1136/eb-2013-101585>.
- Velasco I., Bath S.C., Rayman M.P. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2018;10(3):290. <https://doi.org/10.3390/nu10030290>.
- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgraduate Medical Journal*. 2001;77(906):217–220. <https://doi.org/10.1136/pmj.77.906.217>.
- Chittimoju S.B., Pearce E.N. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):330–338. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000428>.
- Петунина Н.А., Гончарова Е.В. Йодный дефицит при беременности. Осложнения со стороны матери и плода. *Гинекология*. 2016;18(3):20–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/yodnyy-defitsit-pri-beremennosti-oslozhneniya-so-strony-materi-i-ploda>.
- Walker S.P., Wachs T.D., Gardner J.M., Lozoff B., Wasserman G.A., Pollitt E. et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007;369(9556):145–157. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60076-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60076-2).
- Долгушина Н.В., Артыкум Н.В., Белокриницкая Т.Е., Романов А.Ю., Волочаева М.В., Филиппов О.С. и др. *Нормальная беременность: клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов*. М.; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://disk.yandex.ru/i/6WWXSxDEH7sjow>.
- Zhang Y., Wang H., Pan X., Teng W., Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>.
- Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2020;(7):96–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Петунина В.В., Мартиросян Н.С. Беременность и патология щитовидной железы. *Терапия*. 2020;(1):96–102. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.1.96-102>.
- Шилова Е.С., Боровик Н.В., Попова П.В., Ярмолинская М.И. Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза при планировании и во время беременности: современный подход к проблеме. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(6):65–73. <https://doi.org/10.14341/probl12687>.
- Трошина Е.А. Йоддефицитные заболевания и беременность. Современные аспекты профилактики. *Трудный пациент*. 2012;10(8–9):16–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/yododefitsitnye-zabolevaniya-i-beremennost-sovremennyye-aspekty-profilaktiki/viewer>.
- Thangaratnam S., Tan A., Knox E., Kilby M.D., Franklyn J., Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>.
- Bliddal S., Feldt-Rasmussen U., Rasmussen Å.K., Kolte A.M., Hilsted L.M., Christiansen O.B. et al. Thyroid peroxidase antibodies and prospective live birth rate: a cohort study of women with recurrent pregnancy loss. *Thyroid*. 2019;29(10):1465–1474. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0077>.
- Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>.
- Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия). *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2018;14(2):100–112. <https://doi.org/10.14341/ket9734>.
- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou Ch. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
- Kerver J.M., Pearce E.N., Ma T., Gentchev M., Elliott M.R., Paneth N. Prevalence of inadequate and excessive iodine intake in a US pregnancy cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):82.e1–82.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.052>.
- Perrine C.G., Herrick K.A., Gupta P.M., Caldwell K.L. Iodine Status of Pregnant Women and Women of Reproductive Age in the United States. *Thyroid*. 2019;29(1):153–154. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0345>.
- Threapleton D.E., Snart C.J.P., Keeble C., Waterman A.H., Taylor E., Mason D. et al. Maternal iodine status in a multi-ethnic UK birth cohort: Associations with child cognitive and educational development. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(2):236–246. <https://doi.org/10.1111/ppe.12719>.
- Snart C.J.P., Threapleton D.E., Keeble C., Taylor E., Waiblinger D., Reid S. et al. Maternal iodine status, intrauterine growth, birth outcomes and congenital anomalies in a UK birth cohort. *BMC Med*. 2020;18(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01602-0>.
- Rayman M.P., Bath S.C. The new emergence of iodine deficiency in the UK: consequences for child neurodevelopment. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(6):705–708. <https://doi.org/10.1177/0004563215597249>.
- Мохоx Т.В., Петренко С.В., Леушев Б.Ю., Федоренко Е.В., Коломиец Н.Д., Мохоx Е.Г. Оценка йодного обеспечения детей школьного возраста и беременных женщин в Республике Беларусь в 2017–2018 годах. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2018;14(3):149–155. <https://doi.org/10.14341/ket9732>.
- Булгакова А.З., Фазлыева Э.А., Галиева Г.А., Измайлова Р.А. Опыт организации скрининга патологии щитовидной железы при беременности в регионе йодного дефицита. *Медицинский совет*. 2020;(13):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-58-64>.
- Maraka S., Ospina N.M., O'Keeffe D.T., Espinosa De Ycaza A.E., Gionfriddo M.R., Erwin P.J. et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580–590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>.
- Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E44–48. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0340>.

References

- Zimmermann M.B., Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutrition Reviews*. 2012;70(10):553–70. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x>.
- Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Panfilov K.O. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):21–37. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiticheskiy-obzor-rezultatov-monitoringa-osnovnyh-epidemiologicheskikh-harakteristik-yododefitsitnyh-zabolevaniy-u-naseleniya/viewer>.
- Platonova N.M. Iodine deficiency: current status. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(1):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2015112-21>.
- Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251–1262. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3).
- Leung A.M., Brent G.A. Children of mothers with iodine deficiency during pregnancy are more likely to have lower verbal IQ and reading scores at 8–9 years of age. *Evid Based Nurs*. 2014;17(3):86. <https://doi.org/10.1136/eb-2013-101585>.
- Velasco I., Bath S.C., Rayman M.P. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2018;10(3):290. <https://doi.org/10.3390/nu10030290>.
- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgraduate Medical Journal*. 2001;77(906):217–220. <https://doi.org/10.1136/pmj.77.906.217>.
- Chittimoju S.B., Pearce E.N. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):330–338. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000428>.
- Petunina N.A., Goncharova I.M. Iodine deficiency during pregnancy. The effects and complications. *Gynecology*. 2016;18(3):20–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yodnyy-defitsit-pri-beremennosti-oslozhneniya-so-strony-materi-i-ploda>.
- Walker S.P., Wachs T.D., Gardner J.M., Lozoff B., Wasserman G.A., Pollitt E. et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007;369(9556):145–157. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60076-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60076-2).

11. Dolgushina N.V., Artyukov N.V., Belokrinitzskaya T.E., Romanov A.YU., Volochaeva M.V., Filippov O.S. et al. *Normal pregnancy: clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists*. Moscow, 2019. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://disk.yandex.ru/i/6WWXSxDEH7sjow>.
12. Zhang Y., Wang H., Pan X., Teng W., Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>.
13. Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solovyeva I.V. Hypothyroidism: current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):96–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.
14. Petunina N.A., Trukhina L.V., Petunina V.V., Martirosyan N.S. Pregnancy and thyroid pathology. *Terapiya = Therapy*. 2020;(1):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.1.96-102>.
15. Shilova E.S., Borovik N.V., Popova P.V., Yarmolinskaya M.I. Diagnostic and treatment of subclinical hypothyroidism in pregnant and planning pregnancy patients: modern view of the problem. *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12687>.
16. Troshina E.A. Iodine deficiency disorders and pregnancy. Contemporary aspects of prevention. *Trudny Patient = Difficult Patient*. 2012;10(8–9):16–20. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yododefitsitnye-zabolevaniya-i-beremennost-sovremennye-aspekty-profilaktiki/viewer>.
17. Thangaratnam S., Tan A., Knox E., Kilby M.D., Franklyn J., Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>.
18. Bliddal S., Feldt-Rasmussen U., Rasmussen Å.K., Kolte A.M., Hilsted L.M., Christiansen O.B. et al. Thyroid peroxidase antibodies and prospective live birth rate: a cohort study of women with recurrent pregnancy loss. *Thyroid*. 2019;29(10):1465–1474. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0077>.
19. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>.
20. Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):100–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket9734>.
21. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou Ch. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
22. Kerver J.M., Pearce E.N., Ma T., Gentchev M., Elliott M.R., Paneth N. Prevalence of inadequate and excessive iodine intake in a US pregnancy cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):82.e1–82.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.052>.
23. Perrine C.G., Herrick K.A., Gupta P.M., Caldwell K.L. Iodine Status of Pregnant Women and Women of Reproductive Age in the United States. *Thyroid*. 2019;29(1):153–154. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0345>.
24. Threapleton D.E., Snart C.J.P., Keeble C., Waterman A.H., Taylor E., Mason D. et al. Maternal iodine status in a multi-ethnic UK birth cohort: Associations with child cognitive and educational development. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(2):236–246. <https://doi.org/10.1111/ppe.12719>.
25. Snart C.J.P., Threapleton D.E., Keeble C., Taylor E., Waiblinger D., Reid S. et al. Maternal iodine status, intrauterine growth, birth outcomes and congenital anomalies in a UK birth cohort. *BMC Med*. 2020;18(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01602-0>.
26. Rayman M.P., Bath S.C. The new emergence of iodine deficiency in the UK: consequences for child neurodevelopment. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(6):705–708. <https://doi.org/10.1177/0004563215597249>.
27. Mokhort T.V., Petrenko S.V., Leushev B.Yu., Fedorenko E.V., Kolomiets N.D., Mokhort A.G. Assessment of iodine status among school age children and pregnant women of Belarus in 2017–2018. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):149–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket9732>.
28. Bulgakova A.Z., Fazlyeva E.A., Galieva G.A., Izmailova R.A. Experience in organizing screening of thyroid pathology during pregnancy in the region of iodine deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-58-64>.
29. Maraka S., Ospina N.M., O'Keeffe D.T., Espinosa De Ycaza A.E., Gionfriddo M.R., Erwin P.J. et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580–590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>.
30. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E44–48. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0340>.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент, доцент курса эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.makarova@yahoo.com

Максюкова Елена Николаевна, главный врач, Родильный дом №2; 625027, Россия, Тюмень, ул. Холодильная, д. 58; dr.maksyukova@mail.ru

Смолина Людмила Николаевна, заведующая женской консультацией №2, Родильный дом №2; 625027, Россия, Тюмень, ул. Холодильная, д. 58; dr.smolina@bk.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Course, Therapy Department, Institute of Continuing Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Olga B. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Assistant Professor of the Endocrinology Course, Therapy Department, Institute of Continuing Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.makarova@yahoo.com

Elena N. Maksyukova, Chief Physician, Maternity Hospital №2; 58, Chlodilnaya St., Tyumen, 625027, Russia; dr.maksyukova@mail.ru

Lyudmila N. Smolina, Head of Antenatal Clinic No. 2, Maternity Hospital №2; 58, Chlodilnaya St., Tyumen, 625027, Russia; dr.smolina@bk.ru

Роль самоконтроля гликемии в управлении сахарным диабетом: по материалам рекомендаций Американской диабетической ассоциации (2021)

Г.Е. Рунова, ORCID: 0000-0003-2144-8595, guzelvolkova@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Резюме

Контроль глюкозы крови является неотъемлемой частью терапии сахарного диабета (СД). Неудивительно, что технологии в области СД развиваются в направлении не только создания новых способов введения инсулина, но и совершенствования измерения гликемии. За последние 10 лет на рынке появилось значительное количество новых систем мониторинга глюкозы. Тем не менее на настоящий момент только 30% пациентов с СД 1-го типа и единицы больных с СД 2-го типа используют непрерывный или флеш-мониторинг. Это обусловлено не только стоимостью и техническими сложностями непрерывного мониторинга, но еще и его клинической целесообразностью. Существуют неоспоримые доказательства необходимости частого самоконтроля / непрерывного мониторинга при проведении интенсифицированной инсулинотерапии, прежде всего у людей с СД 1-го типа. В отношении пациентов с СД 2-го типа, получающих базальный инсулин и (или) другую антигипергликемическую терапию, данные противоречивы и неоднозначны. Тем не менее большинство рекомендаций сводится к необходимости самоконтроля глюкозы крови пациентам с СД 2-го типа. В опубликованных в 2021 г. рекомендациях Американской диабетической ассоциации в разделе, посвященном технологиям в управлении СД, подробно описаны вопросы роли самоконтроля гликемии в управлении СД, в т. ч. необходимости постоянного обучения пациентов принципам и правилам самоконтроля, интерпретации и применения на практике результатов самоконтроля, различных стандартов глюкометров, факторов, влияющих на точность результатов.

Ключевые слова: контроль глюкозы крови, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, компенсация сахарного диабета, гликированный гемоглобин, целевые значения

Для цитирования: Рунова Г.Е. Роль самоконтроля гликемии в управлении сахарным диабетом: по материалам рекомендаций Американской диабетической ассоциации (2021). *Медицинский совет.* 2021;(12):286–292. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-286-292>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of glycemic self-control in diabetes management: based on the American Diabetes Association guidelines (2021)

Gyuzel E. Runova, ORCID: 0000-0003-2144-8595, guzelvolkova@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia

Резюме

Glycemic control represents an integral part of diabetes mellitus (DM) therapy. It is not surprising that diabetes technology is evolving to not only create new routes of insulin administration, but also to improve the measurement of glycemia. A significant number of new glucose monitoring systems have been launched to the market over the past 10 years. Nevertheless, only 30% of patients with type 1 diabetes and very few patients with type 2 diabetes use continuous or flash glucose monitoring. The reason for this is not only the cost and technical difficulties of continuous glucose monitoring, but also its clinical appropriateness. There is indisputable evidence that patients who receive intensified insulin therapy, especially those with type 1 diabetes, need frequent self-monitoring / continuous glucose monitoring. As for patients with type 2 diabetes receiving basal insulin and / or other antihyperglycemic therapy, the data received seem to be contradictory and uncertain. However, most of the recommendations simmer down to the need for self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes. The diabetes technology section of the American Diabetes Association guidelines 2021 goes into details about the role of self-monitoring of blood glucose in diabetes management, including the need for continuous patient education on the principles and rules of self-monitoring, interpretation and practical use of the results of self-monitoring, various standards of glucometers, factors affecting the accuracy of the results.

Keywords: glycemic control, type 1 diabetes, type 2 diabetes, diabetes compensation, glycated hemoglobin, target values

For citation: Runova G.E. The role of glycemic self-control in diabetes management: based on the American Diabetes Association guidelines (2021). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):286–292. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-286-292>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В клинических рекомендациях Американской диабетической ассоциации (АДА) 2021 г. чрезвычайно подробно описаны вопросы самоконтроля гликемии (СКГ). Краткое изложение рекомендаций представлено в *табл. 1* [1].

Обращает на себя внимание тот факт, что большинство рекомендаций имеют уровень доказательности Е – это мнение экспертов и клинический опыт. Только рекомендации, касающиеся необходимости частого мониторинга глюкозы у пациентов, получающих множественные инъекции инсулина, а также СКГ у пациентов без интенсифицированной инсулинотерапии в рамках структурированного обучения основаны на результатах хорошо спланированных когортных исследований и исследований «случай – контроль».

В основных клинических исследованиях, изучающих инсулинотерапию, СКГ в крови являлся частью многофакторных вмешательств с целью демонстрации преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении развития осложнений диабета [2]. Таким образом, СКГ является неотъемлемым компонентом эффективной терапии пациентов, получающих инсулин. В последние годы в клиническую практику активно внедряется непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ). С 2007 г. количество людей с СД 1-го типа, использующих НМГ, выросло с 10 до 30%, при этом подавляющее большинство паци-

ентов с СД 2-го типа НМГ не используют. Контроль уровня глюкозы позволяет пациентам оценить свой индивидуальный ответ на терапию и увидеть, безопасно ли достигаются целевые показатели гликемии. Интеграция результатов СКГ в лечение СД может быть полезным инструментом для управления питанием и физической активностью, предотвращения гипогликемий или коррекции схемы сахароснижающей терапии (особенно доз прандиального инсулина). Частота и время проведения СКГ или решение вопроса об использовании НМГ должны определяться в зависимости от потребностей и целей пациента.

СТАНДАРТЫ ГЛЮКОМЕТРОВ

В настоящее время существует несколько стандартов точности глюкометров, наиболее часто используются стандарты Международной организации по стандартизации (ISO) и Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). В рекомендациях АДА речь идет о стандартах, предъявляемых FDA к техническим устройствам в США. В РФ глюкометры должны соответствовать требованиям международного стандарта ISO 15197:2013, где 95% результатов измерений глюкометром находятся в пределах $\pm 15\%$ и $\pm 0,83$ ммоль/л от референтного метода измерения.

Текущие стандарты ISO и FDA сравниваются в *табл. 2* [1]. В США продаваемые в настоящее время

● **Таблица 1.** Краткое изложение рекомендаций Американской диабетической ассоциации (2021) [1]

● **Table 1.** Summary of the 2021 American Diabetes Association recommendations [1]

Утверждение	Уровень доказательности
7.1 Использование технологий должно быть индивидуализировано в зависимости от потребностей, желаний пациента, уровня квалификации и наличия устройств.	Е
7.2 Людей, получающих инсулинотерапию и использующих самоконтроль уровня глюкозы в крови, следует поощрять к измерению гликемии тогда, когда это необходимо, в зависимости от их режима инсулинотерапии. Это может включать измерения натощак, перед основными приемами пищи и перекусами, перед сном, перед физическими нагрузками, при подозрении на гипогликемию, после купирования гипогликемии и до нормализации уровня сахара в крови, а также до и во время выполнения задач, требующих повышенной концентрации внимания, таких как вождение автомобиля.	В
7.3 Медицинские работники должны знать о различиях в точности между глюкометрами: на практике следует использовать только одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США глюкометры с доказанной точностью, с тест-полосками с сохраненным сроком годности, приобретенными в аптеке или у лицензированного дистрибьютора.	Е
7.4 При использовании в рамках программы терапевтического обучения и контроля диабета самоконтроль уровня глюкозы в крови может помочь в принятии решений о лечении и (или) самоконтроле у пациентов, реже выполняющих инъекции инсулина.	В
7.5 Хотя самоконтроль уровня глюкозы в крови у пациентов, не получающих инсулин, не всегда сопровождается клинически значимым снижением уровня A1C, он может быть полезен при изменении питания, физической активности и (или) сахароснижающей терапии (особенно препаратами, которые могут вызвать гипогликемию) в сочетании с коррекцией лечения.	Е
7.6 При назначении самоконтроля уровня глюкозы в крови необходимо убедиться, что пациенты проходят постоянное обучение и регулярную оценку техники, результатов и их способности использовать полученные данные, включая загрузку/обмен данными (если применимо), для корректировки терапии.	Е
7.7 Медицинские работники должны быть осведомлены о факторах, таких как высокие дозы витамина С и гипоксемия, которые могут повлиять на точность глюкометра.	Е

● **Таблица 2.** Сравнение стандартов точности глюкометров ISO 15197:2013 и FDA [1]

● **Table 2.** Comparison of the accuracy standards of glucometers ISO 15197: 2013 and FDA [1]

Назначение	FDA (206, 207)	ISO 15197:2013 (208)
Использование дома	95% в пределах $\pm 15\%$ для всех измерений в допустимом для измерения диапазоне*	95% в пределах 15% для ГК ≥ 100 мг/дл
	99% в пределах $\pm 20\%$ для всех измерений в допустимом для измерения диапазоне*	95% в пределах 15 мг/дл для ГК < 100 мг/дл
Использование в стационаре	95% в пределах 12% для ГК ≥ 75 мг/дл	99% в области А или В согласованной сетки погрешностей**
	95% в пределах 12 мг/дл для ГК < 75 мг/дл	
	98% в пределах 15% для ГК ≥ 75 мг/дл	
	98% в пределах 15 мг/дл для ГК < 75 мг/дл	

Примечание. * – Диапазон значений глюкозы в крови, для которых глюкометр доказал свою точность, и будет представлять результат измерения (кроме низких, высоких значений или ошибки). ** – Значения за пределами клинически приемлемых областей А и В считаются артефактами и могут быть опасны для использования при принятии клинических решений. ГК – глюкоза крови.

глюкометры должны соответствовать стандарту, по которому они были одобрены, что может не соответствовать международным стандартам и стандартам FDA.

В реальной клинической практике существуют значительные различия в точности используемых глюкометров [3, 4]. Программа общества диабетических технологий Blood Glucose Monitoring System Surveillance предоставляет информацию о производительности устройств, используемых для самоконтроля. Согласно его данным около половины всех глюкометров не соответствуют международным стандартам 2013 г.¹ В другой работе было показано, что только 6 из 18 лучших глюкометров соответствовали стандарту точности [5].

Некоторые характеристики глюкометров, такие как использование менее болезненных прокалывателей [6] и возможность повторного нанесения капли крови на тест-полоску с недостаточным исходным образцом, также могут быть полезны для пациентов [7] и могут сделать проведение самоконтроля менее обременительным для больных.

Поддельные тест-полоски

Пациентам не следует покупать или перепродавать бывшие в употреблении или подержанные тест-полоски, так как они могут предоставлять недостоверные результаты. Для обеспечения точности самоконтроля следует использовать только неоткрытые и неиспользованные флаконы с тест-полосками.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ САМОКОНТРОЛЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ

Точность самоконтроля зависит от прибора и пользователя, поэтому важно оценить технику проведения контроля гликемии у каждого пациента как на начальном этапе, так и через регулярные промежутки времени в дальнейшем. Оптимальное проведение самоконтроля подразумевает анализ и интерпретацию полученных данных как пациентом, так и врачом для обеспечения их эффективного и своевременного использования. У паци-

ентов с СД 1-го типа продемонстрирована прямая зависимость между частотой самоконтроля и значением гликированного гемоглобина: чем больше частота, тем ниже уровень гликированного гемоглобина [8]. Среди пациентов, измеряющих уровень глюкозы в крови один раз в день, многие сообщали, что не предпринимают никаких действий при низких или высоких показателях гликемии [9]. Пациенты должны быть обучены интерпретации данных самоконтроля для коррекции приемов пищи, физических упражнений или препаратов для достижения конкретных индивидуальных целей. Некоторые глюкометры предоставляют пользователю рекомендации в режиме реального времени при измерении уровня глюкозы крови [10], в то время как другие могут использоваться как часть интегрированных медицинских платформ [11].

Необходимость и частота самоконтроля должны рассматриваться при каждом посещении врача, чтобы избежать неоправданного и бессмысленного измерения гликемии, особенно если СКГ не используется для самостоятельного управления СД [9, 12].

Пациенты, получающие интенсифицированную инсулинотерапию

Суточное мониторирование глюкозы (СМГ) особенно важно для пациентов, получающих инсулин, для контроля глюкозы, профилактики гипогликемии и гипергликемии. Большинству пациентов, использующих интенсифицированную инсулинотерапию (многократные ежедневные инъекции инсулина или инсулиновую помпу), следует рекомендовать контроль гликемии с помощью глюкометра (НМГ и (или) флеш-мониторинг) перед каждым приемом пищи, включая перекусы, перед сном, иногда после еды, перед физической нагрузкой, при подозрении на гипогликемию, после купирования гипогликемии, до тех пор, пока не будет достигнут нормальный уровень сахара в крови, а также до и во время выполнения работы, требующей концентрации внимания, например, вождения автомобиля. Для многих пациентов, использующих самоконтроль, это потребует измерения глюкозы крови 6–10 раз в день. Исследование базы данных почти 27 000 детей и подростков с СД 1-го типа показало, что увеличение ежедневной

¹ Blood Glucose Monitoring System Surveillance Program. Available at: <https://www.diabetestechology.org/surveillance/index.html>.

частоты СМГ было связано с более низким уровнем A1C ($-0,2\%$ на каждое дополнительное измерение в день) и с меньшим количеством острых осложнений [13].

Пациенты, получающие базальный инсулин и (или) пероральные сахароснижающие препараты

Преимущества проведения и частота СКГ у людей с СД 2-го типа, получающих базальный инсулин и (или) пероральные сахароснижающие препараты, не известны. На настоящий момент недостаточно данных для того, чтобы дать четкие рекомендации пациентам с СД 2-го типа, получающим базальный инсулин с пероральными препаратами и без них, об оптимальной частоте и необходимости СКГ. Однако у пациентов, использующих базальный инсулин, оценка уровня глюкозы натощак с последующей коррекцией дозы инсулина для достижения целевых показателей гликемии сопровождалась снижением уровня HbA1c [14, 15].

У людей с СД 2-го типа, не использующих инсулин, рутинный контроль глюкозы может иметь ограниченное клиническое значение. Сам по себе, даже в сочетании с терапевтическим обучением, он был ассоциирован с недостаточным улучшением исходов диабета [16–19]. Тем не менее для некоторых людей контроль уровня глюкозы может предоставить информацию о влиянии питания, физической активности и таблетированных сахароснижающих препаратов на уровень глюкозы. СМГ также может быть полезно для выявления гипогликемии, контроля гликемии во время интеркуррентного заболевания или расхождений между уровнем HbA1c и гликемии, при наличии опасений, что результат HbA1c может быть недостоверным. СМГ может предоставлять пациентам преимущества в сочетании с программой коррекции лечения.

В исследовании пациентов с СД 2-го типа без инсулина с неудовлетворительным контролем гликемии в группе больных со структурированным СКГ (записи пациентов с 7-точечными профилями гликемии в течение 3 последовательных дней собирались и интерпретировались по крайней мере ежеквартально) гликированный гемоглобин снизился больше чем на $0,3\%$ по сравнению с контрольной группой [20]. В исследовании, где проводилось однократное ежедневное исследование уровня гликемии с последующей обратной связью при помощи обмена сообщениями, не выявлено клинически или статистически значимых изменений уровня HbA1c на протяжении 1 года [19]). Метаанализы показали, что СКГ может снизить уровень HbA1c на $0,25\text{--}0,3\%$ через 6 мес. [21–23], но в одном метаанализе было продемонстрировано ослабление эффекта через 12 мес. наблюдения [22]. Снижение гликированного гемоглобина было большим ($-0,3\%$) в исследованиях, в которых структурированный контроль глюкозы использовался для коррекции препаратов, в работах с отсутствием структурированной программы коррекции лечения диабета не наблюдалось изменения уровня HbA1c [23]. Важно отдавать себе отчет, что проведение СКГ само по себе не снижает уровень глюкозы в крови. Для получения преимуществ от СКГ результаты самоконтроля должны быть интегрированы в программу управления СД.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОЧНОСТЬ ИЗМЕРЕНИЙ

Большинство глюкометров будут сохранять достаточную точность измерений в различных обстоятельствах, тем не менее медицинский персонал и пациенты с диабетом должны знать о факторах, способных повлиять на достоверность результатов. Показания глюкометра, не соответствующие клинической картине, должны быть перепроверены на другом глюкометре или в лаборатории. Медицинский персонал, прежде всего в отделениях интенсивной терапии, должен быть осведомлен о возможности некорректных показаний, и при возникновении каких-либо сомнений исследования глюкозы крови должны быть выполнены в лаборатории. Некоторые глюкометры могут выдавать сообщения об ошибке, если существует высокая вероятность получения заведомо ложных результатов [24].

Кислород

В доступных в настоящее время глюкометрах используется электрохимический метод определения концентрации глюкозы крови при помощи фермента глюкозооксидазы или глюкозодегидрогеназы [25]. Глюкометры, где применяется глюкозооксидаза, чувствительны к концентрации кислорода и должны использоваться только с капиллярной кровью у пациентов с нормальным насыщением кислородом. Более высокое давление кислорода (например, артериальная кровь или оксигенотерапия) может привести к ложно заниженным показаниям глюкозы крови, а низкое напряжение кислорода (например, большая высота, гипоксия или показатели венозной крови) может привести к ложно завышенным показаниям. Глюкометры, использующие глюкозодегидрогеназу, не зависят от парциального давления кислорода.

Температура

Все глюкометры имеют определенный диапазон рабочих температур, так как температура влияет на электрохимическую реакцию [25]. Большинство глюкометров покажут ошибку, если температура неприемлемая, но некоторые из них предоставят показания и сообщение, указывающее, что значение может быть неверным.

Вещества, искажающие результат измерения

Существует несколько физиологических и фармакологических факторов [1], которые влияют на показатели глюкозы крови. Большинство из них взаимодействуют только с глюкозооксидазными системами [26].

Факторы, влияющие на результат измерения глюкозы крови [1]:

- в глюкометрах, использующих глюкозооксидазу:
 - мочева кислота,
 - галактоза,
 - ксилоза,
 - ацетаминофен,
 - леводопа,
 - аскорбиновая кислота;
- в глюкометрах, использующих глюкозодегидрогеназу:
 - икодекстрин (используется для перитонеального диализа).

САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ ПРИ ДИАБЕТЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Несмотря на то что американские и российские рекомендации повторяют друг друга в отношении частоты и точек контроля гликемии, данные, подтверждающие оптимальную схему ее контроля, отсутствуют [26, 27]. Непрерывный или флеш-мониторинг продемонстрировал свою эффективность и целесообразность у людей с СД 1-го типа [28, 29], менее очевидны его преимущества у пациентов с СД 2-го типа [30–32], при этом у беременных женщин с СД 1-го типа использование флеш-мониторинга рассматривается только в сочетании с СКГ. Для оценки эффективности НМГ по сравнению с СКГ в отношении риска развития крупного плода (первичная конечная точка), а также частоты неонатальных гипогликемий, необходимости кесарева сечения или дистоции плечиков организовано многоцентровое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах [33].

В настоящий момент есть убедительные данные, что контроль постпрандиальной гликемии улучшает контроль диабета и снижает риск преэклампсии [34–36]. Тем не менее сохраняется актуальная проблема приверженности к необходимой частоте самоконтроля в том числе среди беременных женщин [37]. Целевые значения гликемии во время беременности несколько различаются в российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД [38] и рекомендациях АДА. С точки зрения экспертов АДА на настоящий момент недостаточно данных, чтобы рекомендовать определенные дискриминационные показатели для гестационного СД.

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ГЛЮКОМЕТРА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) – инновационный глюкометр последнего поколения. Точность прибора не только соответствует требованиям действующего международного стандарта ISO 15197:2013, но и превосходит его [39–41]. В приборе используется мультимпульсная технология, которая сканирует каплю крови несколько раз и выдает более точный результат. Глюкометр надежно работает в широких климатических условиях: диапазон температур – 5–45 °С, относительная влажность – 10–93%, высота над уровнем моря – до 6 300 м. Работа глюкометра основана на электрохимическом принципе измерения при использовании фермента ФАД глюкозодегидрогеназы, который практически не имеет взаимодействия с лекарственными средствами. Глюкометр выполняет автоматическую коррекцию результатов измерений при гематокрите от 0 до 70%, что позволяет получать высокую точность при широком диапазоне гематокрита. Технология «Второй шанс» предоставляет возможность в течение 60 сек дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения. Функция «Умная подсветка» (smartLIGHT) упрощает интерпретацию результатов с первого взгляда [42].

Она мгновенно сообщает, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах, выше или ниже диапазона целевого значения. Цветовой индикатор горит тремя цветами, давая мгновенную обратную связь, а цвета интуитивно понятны (принцип светофора). В приложении пользователь может самостоятельно настроить индивидуальные целевые значения гликемии и получать обратную связь с помощью цветовой индикации.

Важной особенностью глюкометра Контур Плюс Уан является интеграция с мобильным приложением Contour Diabetes (Контур Диабитис). Приложение Contour Diabetes напрямую регистрирует данные с глюкометра Контур Плюс Уан, используя технологию Bluetooth и автоматически представляет результаты измерений уровня глюкозы в простом и удобном для просмотра виде. Память позволяет сохранить 800 последних результатов измерений (это записи более чем за 6 мес. при средней частоте измерений 4 раза в день). При хранении данных в облаке возможно сохранять неограниченное количество показаний. Данные хранятся в безопасном, соответствующей сертификату ISO 27001 центре данных, они хранятся и передаются в зашифрованном виде. Центр данных расположен в России, хранение осуществляется в соответствии с законами о защите данных РФ, дополнительный многоступенчатый брандмауэр защищает данные от несанкционированного доступа извне.

В приложении Contour Diabetes можно добавлять дополнительную информацию о еде, физических нагрузках и лекарственных препаратах, а также примечания или фотографии и анализировать полную картину самоконтроля с врачом на приеме. Через приложение пациент может подготовить и отправить детализированный отчет врачу, что важно при дистанционном консультировании. Безопасная учетная запись в облаке позволяет синхронизировать показания с нескольких глюкометров Контур Плюс Уан для одного пользователя и дает возможность удаленного контроля, например, для родителя. Функция «Мои тенденции» в приложении позволяет определить тренды уровня глюкозы в крови и уведомляет пациентов о возможных причинах, благодаря чему пациенты лучше понимают свое состояние. Приложение распознает 14 разных тенденций глюкозы крови, что позволяет пациентам принимать осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни [20, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время несмотря на быстро развивающийся рынок медицинских технологий в сфере борьбы с диабетом, СКГ является неотъемлемой частью не только управления СД, но и высокотехнологичных и современных программ, включающих поддержку клинических решений. Таким образом, СКГ, совмещенный с терапевтическим обучением и наблюдением врача, способен значительно улучшить качество жизни и здоровье людей с диабетом. 

Поступила / Received 25.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2021
Принята в печать / Accepted 20.06.2021

Список литературы / References

- American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S85–S99. <https://doi.org/10.2337/dc21-s007>.
- Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- King F., Ahn D., Hsiao V., Porco T., Klonoff D.C. A Review of Blood Glucose Monitor Accuracy. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(12):843–856. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0232>.
- Brazg R.L., Klaff L.J., Parkin C.G. Performance Variability of Seven Commonly Used Self-Monitoring of Blood Glucose Systems: Clinical Considerations for Patients and Providers. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(1):144–152. <https://doi.org/10.1177/193229681300700117>.
- Klonoff D.C., Parkes J.L., Kovatchev B.P., Kerr D., Bevier W.C., Brazg R.L. et al. Investigation of the Accuracy of 18 Marketed Blood Glucose Monitors. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1681–1688. <https://doi.org/10.2337/dc17-1960>.
- Grady M., Lamps G., Shemain A., Cameron H., Murray L. Clinical Evaluation of a New, Lower Pain, One Touch Lancing Device for People With Diabetes: Virtually Pain-Free Testing and Improved Comfort Compared to Current Lancing Systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(1):53–59. <https://doi.org/10.1177/1932296819856665>.
- Harrison B., Brown D. Accuracy of a Blood Glucose Monitoring System that Recognizes Insufficient Sample Blood Volume and Allows Application of More Blood to the Same Test Strip. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(1):75–82. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1704253>.
- Miller K.M., Beck R.W., Bergenstal R.M., Goland R.S., Haller M.J., McGill J.B. et al. Evidence of a Strong Association between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009–2014. <https://doi.org/10.2337/dc12-1770>.
- Grant R.W., Huang E.S., Wexler D.J., Laiteerapong N., Warton M.E., Moffet H.H., Karter A.J. Patients Who Self-Monitor Blood Glucose and Their Unused Testing Results. *Am J Manag Care*. 2015;21(2):e119–e129. Available at: <https://www.ajmc.com/view/patients-who-self-monitor-blood-glucose-and-their-unused-testing-results>.
- Katz L.B., Stewart L., Guthrie B., Cameron H. Patient Satisfaction with a New, High Accuracy Blood Glucose Meter That Provides Personalized Guidance, Insight, and Encouragement. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(2):318–323. <https://doi.org/10.1177/1932296819867396>.
- Shaw R.J., Yang Q., Barnes A., Hatch D., Crowley M.J., Vorderstrasse A. et al. Self-Monitoring Diabetes with Multiple Mobile Health Devices. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(5):667–676. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa007>.
- Gellad W.F., Zhao X., Thorpe C.T., Mor M.K., Good C.B., Fine M.J. Dual Use of Department of Veterans Affairs and Medicare Benefits and Use of Test Strips in Veterans with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):26–34. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5405>.
- Ziegler R., Heidtmann B., Hilgard D., Hofer S., Rosenbauer J., Holl R. Frequency of SMBG Correlates with HbA1c and Acute Complications in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(1):11–17. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x>.
- Rosenstock J., Davies M., Home P.D., Larsen J., Koenen C., Scherthaner G. A Randomised, 52-Week, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir with Insulin Glargine when Administered as Add-On to Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naïve People with Type 2 Diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408–416. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0911-x>.
- Garber A.J. Treat-to-Target Trials: Uses, Interpretation and Review of Concepts. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(3):193–205. <https://doi.org/10.1111/dom.12129>.
- Farmer A., Wade A., Goyder E., Yudkin P., French D., Craven A. et al. Impact of Self Monitoring of Blood Glucose in the Management of Patients with Non-Insulin Treated Diabetes: Open Parallel Group Randomised Trial. *BMJ*. 2007;335(7611):132. <https://doi.org/10.1136/bmj.39247.447431.BE>.
- O'Kane M.J., Bunting B., Copeland M., Coates V.E. Efficacy of Self Monitoring Of Blood Glucose in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes (ESMON Study): Randomised Controlled Trial. *BMJ*. 2008;336(7654):1174–1177. <https://doi.org/10.1136/bmj.39534.571644.BE>.
- Simon J., Gray A., Clarke P., Wade A., Neil A., Farmer A. Cost Effectiveness of Self Monitoring of Blood Glucose in Patients with Non-Insulin Treated Type 2 Diabetes: Economic Evaluation of Data from the DiGEM Trial. *BMJ*. 2008;336(7654):1177–1180. <https://doi.org/10.1136/bmj.39526.674873.BE>.
- Young L.A., Buse J.B., Weaver M.A., Yu M.B., Mitchell C.M., Blakeney T. et al. Glucose Self-Monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):920–929. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1233>.
- Polonsky W.H., Fisher L., Schikman C.H., Hinnen D.A., Parkin C.G., Jelskovsky Z. et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: Results from the Structured Testing Program Study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262–267. <https://doi.org/10.2337/dc10-1732>.
- Malanda U.L., Welschen L.M., Riphagen I.I., Dekker J.M., Nijpels G., Bot S.D. Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Are not Using Insulin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005060. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005060.pub3>.
- Willett L.R. ACP Journal Club. Meta-Analysis: Self-Monitoring in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes Improved HbA1c by 0.25%. *Ann Intern Med*. 2012;156(12):JC6–JC12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-02012>.
- Mannucci E., Antenore A., Giorgino F., Scavini M. Effects of Structured versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients with Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):183–189. <https://doi.org/10.1177/1932296817719290>.
- Sai S., Urata M., Ogawa I. Evaluation of Linearity and Interference Effect on SMBG and POC Devices, Showing Drastic High Values, Low Values, or Error Messages. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):734–743. <https://doi.org/10.1177/1932296818821664>.
- Ginsberg B.H. Factors Affecting Blood Glucose Monitoring: Sources of Errors in Measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):903–913. <https://doi.org/10.1177/193229680900300438>.
- Jones L.V., Ray A., Moy F.M., Buckley B.S. Techniques of Monitoring Blood Glucose during Pregnancy for Women with Pre-Existing Diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD009613. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub4>.
- Moy F.M., Ray A., Buckley B.S., West H.M. Techniques of Monitoring Blood Glucose during Pregnancy for Women with Pre-Existing Diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD009613. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub3>.
- Beck R.W., Riddlesworth T., Ruedy K., Ahmann A., Bergenstal R., Haller S. et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):371–378. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19975>.
- Riddlesworth T., Price D., Cohen N., Beck R.W. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):947–951. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0281-4>.
- Yoo H.J., An H.G., Park S.Y., Ryu O.H., Kim H.Y., Seo J.A. et al. Use of a Real Time Continuous Glucose Monitoring System as a Motivational Device for Poorly Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(1):73–79. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.06.015>.
- Ehrhardt N.M., Chellappa M., Walker M.S., Fonda S.J., Vigersky R.A. The Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(3):668–675. <https://doi.org/10.1177/193229681100500320>.
- Beck R.W., Riddlesworth T.D., Ruedy K., Ahmann A., Haller S., Kruger D. et al. Continuous Glucose Monitoring versus Usual Care in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):365–374. <https://doi.org/10.7326/M16-2855>.
- Huhn E.A., Linder T., Eppel D., Weißhaupt K., Klapp C., Schellong K. et al. Effectiveness of Real-Time Continuous Glucose Monitoring to Improve Glycaemic Control and Pregnancy Outcome in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: A Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *BMJ Open*. 2020;10(11):e040498. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040498>.
- Manderson J.G., Patterson C.C., Hadden D.R., Traub A.I., Ennis C., McCance D.R. Preprandial versus Postprandial Blood Glucose Monitoring in Type 1 Diabetic Pregnancy: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(2):507–512. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00497-6](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00497-6).
- De Veciana M., Major C.A., Morgan M.A., Asrat T., Toohey J.S., Lien J.M., Evans A.T. Postprandial versus Preprandial Blood Glucose Monitoring in Women with Gestational Diabetes Mellitus Requiring Insulin Therapy. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1237–1241. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511093331901>.
- Jovanovic-Peterson L., Peterson C.M., Reed G.F., Metzger B.E., Mills J.L., Knopp R.H., Aarons J.H. Maternal Postprandial Glucose Levels and Infant Birth Weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development – Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(1 Pt 1):103–111. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90637-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90637-7).
- Cosson E., Baz B., Gary F., Pharisien I., Nguyen M.T., Sandre-Banon D., Jaber Y. et al. Poor Reliability and Poor Adherence to Self-Monitoring of Blood Glucose Are Common in Women With Gestational Diabetes Mellitus and May Be Associated with Poor Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1181–1186. <https://doi.org/10.2337/dc17-0369>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным

- диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
39. Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-Enabled Blood Glucose Monitoring System that Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.
40. Jendrike N., Baumstark A., Pleus S., Liebing C., Beer A., Flacke F. et al. Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Testing with Built-in Insulin Dose Advisor Based on ISO 15197:2013: System Accuracy and Hematocrit Influence. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(4):303–313. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0391>.
41. Grady M., Warren G., Levy B.L., Katz L.B. Interactive Exposure with a Blood Glucose Monitor with a Novel Glucose Color Range Indicator Is Associated with Improved Glucose Range Interpretation and Awareness in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(4):841–848. <https://doi.org/10.1177/1932296815569882>.
42. Polonsky W.H., Fisher L., Schikman C.H., Hinnen D.A., Parkin C.G., Jelsovsky Z. et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: Results from the Structured Testing Program Study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262–267. <https://doi.org/10.2337/dc10-1732>.
43. Otto E.A., Tannan V. Evaluation of the Utility of a Glycemic Pattern Identification System. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(4):830–838. <https://doi.org/10.1177/1932296814532210>.

Информация об авторе:

Рунова Пузель Евгеньевна, к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; SPIN-код: 3639-6932; AuthorID: 674258; guzelvolkova@yandex.ru

Information about the author:

Gyuzel E. Runova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; guzelvolkova@yandex.ru

Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды

Е.И. Кондратьева¹, Е.В. Лошкова^{2✉}, loshkova@rambler.ru, И.Н. Захарова³, Ю.Ф. Шубина⁴, Т.В. Саприна², В.С. Никонова^{1,5}, Ю.Л. Мельяновская¹, А.Э. Зодьбинова¹, Е.К. Жекайте¹, Н.Д. Одинаева⁵

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

² Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

⁵ Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62

Резюме

Введение. Проведение исследований по обеспеченности витамином D в российской популяции является важной задачей для демонстрации глобальности проблемы дефицита витамина D.

Цель. Исследовать уровень витамина D в различных возрастных периодах и оценить связь обеспеченности 25(OH)D с сезонами года.

Материалы и методы. В исследование включены 10 707 чел.: 78,8% (n = 2 323) женщин и 21,2% (n = 2 266) мужчин, средний возраст 49,86 ± 21,925 лет (Me = 56,00).

Результаты. Всего 17,1% (n = 1 833) обследованных имели адекватный уровень 25(OH)D, 31,4% (n = 3 362) людей имели недостаточный уровень 25(OH)D, 43,7% (n = 4 681) – дефицит 25(OH)D и среди 7,8% (n = 831) выявлен тяжелый дефицит 25(OH)D. Адекватный уровень 25(OH)D был выявлен только в группе детей младше 3 лет (среднее значение 40,55 нг/мл). С 4 до 7 лет наблюдается выраженное двукратное снижение концентрации 25(OH)D во все сезоны года. Стабильно низкое содержание 25(OH)D отмечается в период 8–10 лет – 20,91 нг/мл и 11–18 лет – 18,30 нг/мл. Самые низкие средние значения 25(OH)D обнаружены в возрасте 11–18 лет – 18,30 нг/мл и 19–22 года – 19,15 нг/мл, а также в старческом (76 лет и выше) возрасте – 19,05 нг/мл. Самая низкая медиана концентрации 25(OH)D регистрируется весной (17,70 нг/мл) и зимой (18,80 нг/мл) с незначительной положительной тенденцией в летнее (20,40 нг/мл) и осеннее (22,00 нг/мл) времена года.

Выводы. Оптимальный уровень 25(OH)D выявлен у каждого пятого (17,1%) обследуемого, недостаточность витамина D (20,01–30,00 нг/мл) наблюдается у каждого третьего (3 362 чел. из 10 707 обследованных, 31,4%), умеренный дефицит кальцидиола регистрируется среди 4 681 чел. (43,7%), тяжелый дефицит 25(OH)D среди обследованных составляет 7,8%.

Ключевые слова: витамин D, дефицит, дети, взрослые, исследование

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Саприна Т.В., Никонова В.С., Мельяновская Ю.Л., Зодьбинова А.Э., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д. Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды. *Медицинский совет*. 2021;(12):294–303. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-294-303>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of vitamin D supply at different age

Elena I. Kondratyeva¹, Elena V. Loshkova^{2✉}, loshkova@rambler.ru, Irina N. Zakharova³, Yuliya F. Shubina⁴, Tatiana V. Saprina², Victoria S. Nikonova^{1,5}, Yuliya L. Melyanovskaya¹, Aysa E. Zodbinova¹, Elena K. Zhekayte¹, Niso D. Odinaeva⁵

¹ Academician Bochkov Medical Genetics Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

² Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninskiy Lane, Moscow, 119049, Russia

⁵ Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 62, B. Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

Abstract

Introduction. Carrying out studies on the supply of vitamin D in the Russian population is an important task in order to demonstrate the global nature of the problem of vitamin D deficiency.

Objective of the study. To conduct a study of the level of vitamin D at different age periods and to assess the relationship of the 25(OH)D supply with the seasons of the year.

Materials and methods. The study included 10707 people, 78.8% (n = 2323) women and 21.2% (n = 2266) men, mean age 49.86 ± 21.925 years (Me 56.00).

Results. Only 17.1% (n = 1833) of the examined had an adequate level of 25(OH)D, 31.4% (n = 3362) people had an insufficient level of 25 (OH) D, 43.7% (n = 4681) of the examined – a deficiency of 25(OH)D and among 7.8% (n = 831) a severe deficiency of 25(OH)D was revealed. An adequate level of 25(OH)D was found only in the group of children under 3 years of age (mean value

40.55 ng/ml). From 4 to 7 years of age, there is a pronounced 2-fold decrease in the concentration of 25(OH)D in all seasons of the year. A consistently low content of 25(OH)D is observed in the period 8-10 years – 20.91 ng / ml, and in the period 11-18 years – 18.30 ng/ml. The lowest average values of 25(OH)D were found at the age of 11-18 years (18.30 ng/ml) and from 19 to 22 years (19.15 ng/ml), as well as in senile (76 years and above) age (19.05 ng/ml). The lowest median concentration of 25(OH)D is recorded in spring (17.70 ng/ml) and winter (18.80 ng/ml), with a slight positive trend in summer (20.40 ng/ml) and autumn (22.00 ng/ml) season.

Conclusions. The optimal level of 25(OH)D was found in every fifth (17.1%) subject, vitamin D deficiency (20.01–30.00 ng/ml) was observed in every third (3362 people out of 10707 examined, 31.4%), a moderate calcidiol deficiency is recorded among 4681 people (43.7%), a severe deficiency of 25 (OH) D among the surveyed is 7.8%.

Keywords: vitamin D, deficiency, children, adults, study

For citation: Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N., Shubina Y.F., Saprina T.V., Nikonova V.S., Melyanovskaya Y.L., Zodbina A.E., Zhekayte E.K., Odinaeva N.D. Assessment of vitamin D supply at different age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):294–303. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-294-303>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы накопилось много свидетельств того, что витамин D, наряду с классическими функциями в виде регуляции гомеостаза кальция и метаболизма костной ткани, участвует в регуляции экспрессии генов, ассоциированных с многочисленными физиологическими процессами в организме человека, поэтому уровень обеспеченности витамином D высоко ассоциирован с риском развития инфекционных, хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний [1–8]. В российской популяции, как и во всем мире, активно ведутся исследования по изучению обеспеченности витамином D, начато накопление материала и в детской популяции. Так, самым крупномасштабным исследованием статуса витамина D у детей явилось многоцентровое исследование «РОДНИЧОК», которое включило 1 230 детей из 7 федеральных округов Российской Федерации и впервые продемонстрировало крайне низкую обеспеченность витамином D среди детей от 1 мес. до 3 лет [9–16]. Исследования обеспеченности витамином D среди взрослых в РФ проводятся в отдельных группах, где обследуемыми становятся лица, чаще всего страдающие хроническими инфекционными и неинфекционными заболеваниями [17–25]. На сегодняшний день необходимо продолжение исследований в данной области в отдельных популяциях больных, в группах риска и практически здоровых, а также проведение крупномасштабных эпидемиологических исследований по оценке обеспеченности витамином D в общей популяции для адаптации зарубежных консенсусов к российской популяции в рамках уточнения профилактических доз витамина D для практически здоровых людей и лиц с хроническими заболеваниями.

Цель – исследовать уровень витамина D в различных возрастных периодах и оценить связь обеспеченности 25(OH)D с сезонами года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 10 707 чел., среди которых 78,8% (n = 2 323) женщин и 21,2% (n = 2 266) мужчин. Средний возраст включенных в исследование составил $49,86 \pm 21,925$ лет (Me = 56,00).

По нозологическим формам распределение было следующим: лица с болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ составили 39%, на профилактическое обследование было направлено 37,8% людей, с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани обследовано 10% людей, лица с заболеваниями мочеполовой системы составили 3%, с болезнями кожи – 2,1%, заболеваниями органов пищеварения – 2,0%, новообразованиями – 1,4%, болезнями системы кровообращения – 1,1%, заболеваниями крови и нервной системы – по 1,0%, беременных женщин было 0,6%, лиц с болезнями органов дыхания – 0,5%, с врожденными аномалиями – 0,3%, инфекционными и паразитарными заболеваниями и заболеваниями глаза – по 0,1% (табл. 1).

В исследование включены 1 501 (15%) ребенок и подросток (до 18 лет) и 9 206 (85%) взрослых. Обследовано 2 266 (21,2%) мужчин и 8 441 (78,8%) женщина. Возрастное распределение было следующим: 256 детей младше 3 лет (2,4%), 263 (2,5%) ребенка от 4 до 7 лет, 219 (2,0%) – от 8 до 10 лет, 763 (7,1%) подростка 11–18 лет, 145 (1,4%) чел. от 19 до 22 лет, 1 095 (10,2%) лиц от 21 до 35 лет, 2 764 (25,8%) обследованных от 36 до 60 лет, 4 159 (38,8%) лиц от 56 до 75 лет и 1 043 (9,7%) чел. старше 76 лет (табл. 2).

Все обследованные были разделены в зависимости от сезона года для изучения содержания 25(OH)D в зависимости от выраженности инсоляции и количества солнечных дней (табл. 3). Так, 21,7% (n = 2323) были обследованы зимой, 28,4% (n = 3036) людей – в весеннее время, 22% (n = 2357) – летом и в 27,9% (n = 2991) случаев исследование проведено осенью (табл. 3).

● **Таблица 1.** Распределение по нозологическим классам заболеваний в соответствии с МКБ 10

● **Table 1.** Distribution by nosological classes of diseases according to ICD 10

Класс заболеваний	Частота	Валидный процент
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00–B99)	13	0,1
Класс II. Новообразования (C00–D48)	152	1,4
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89)	112	1,0
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)	4246	39,0
Класс VI. Болезни нервной системы (G00–G99)	107	1,0
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H59) Класс VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка (H60–H95)	14	0,1
Класс IX. Болезни системы кровообращения (I00–I99)	186	1,1
Класс X. Болезни органов дыхания (J00–J99)	48	0,5
Класс XI. Болезни органов пищеварения (K00–K93)	221	2,0
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99)	62	2,1
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99)	1078	10,0
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00–N99)	311	3,0
Класс XV. Беременность, роды и послеродовой период (O00–O99)	61	0,6
Класс XVI. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96)	–	–
Класс XVII. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99)	30	0,3
Класс XVIII. Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (R00–R99)	88	0,8
Класс XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00–T98)	6	0,0
Класс XXI. Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения (Z00–Z99)	3 972	37
Итого	10 707	100

● **Таблица 2.** Распределение обследованных по полу и возрасту, n (%)

● **Table 2.** Distribution of people examined by sex and age, n (%)

Возрастная категория, годы	Всего, n (%)
≤ 3	256 (2,4)
4–7	263 (2,5)
8–10	219 (2,0)
11–18	763 (7,1)
Всего дети и подростки	1 501 (15,0)
19–21 Ж и 19–22 М	145 (1,4)
21–35 Ж и 22–35 М	1 095 (10,2)
36–55 Ж и 36–60 М	2 764 (25,8)
56–75 Ж и 60–75 М	4 159 (38,8)
76+	1 043 (9,7)
Всего взрослые без детей и подростков	9 206 (85,0)
Итого	10 707 (100,0)

Примечание. В скобках указано процентное соотношение полов внутри возрастных категорий. Ж – женщины, М – мужчины.

Определение концентрации 25(OH)D проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd. (IDS) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instruments, США). За нормальное содержание 25(OH)D принимали концентрацию 25(OH)D ≥ 30 нг/мл, недостаточностью витамина D считали концентрацию 25(OH)D в плазме крови 20–29 нг/мл, дефицит – 10–19 нг/мл, выраженный дефицит < 10 нг/мл. За низкую обеспеченность принимали все значения 25(OH)D < 30 нг/мл [26, 27].

Данные о продолжительности солнечного сияния (количестве солнечных часов в месяце) за период наблюдения получены из архива метеорологической службы¹.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. В качестве мер для описания исходной выборки использовались критерии среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), в то время как интерпретация полученных результатов (не имеющих нормального распределения) проводилась с использованием

¹ Продолжительность солнечного сияния в Москве в 2017 г. Режим доступа: <http://meteoweb.ru/2017/pss2017.php>.

● **Таблица 3.** Распределение обследованных в зависимости от времени года, n

● **Table 3.** Distribution of people examined depending on the time of the year, n (%)

Сезон года	Частота	Валидный процент
Зима	2 323	21,7
Весна	3 036	28,4
Лето	2 357	22,0
Осень	2 991	27,9
Всего	10 707	100,0

медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей: Q1 (25%) и Q3 (75%). В целях сопоставления полученных выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна – Уитни (Mann-Whitney U-test). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов показал, что лишь 17,1% ($n = 1833$) обследованных имели адекватный уровень 25(OH)D, среди остальных лиц был зарегистрирован дефицит 25(OH)D различной выраженности. Так, 31,4% ($n = 3362$) людей имели недостаточный уровень 25(OH)D, 43,7% ($n = 4681$) обследованных – дефицит 25(OH)D и среди 7,8% ($n = 831$) выявлен тяжелый дефицит 25(OH)D (табл. 4).

Адекватный уровень 25(OH)D был выявлен только в группе детей младше 3 лет (среднее значение 40,55 нг/мл), причем максимальные абсолютные средние значения были зарегистрированы осенью (44,99 нг/мл), а минимальные – зимой (36,68 нг/мл) (табл. 5).

В группе детей 4–7 лет наблюдается выраженное двукратное снижение концентрации 25(OH)D во все сезоны года. Недостаточность выявляется летом (27,04 нг/мл) и осенью (24,80 нг/мл), а дефицит наблюдается зимой (17,34 нг/мл) и весной (19,09 нг/мл) (табл. 5). Стабильно низкое содержание 25(OH)D отмечается в периоды 8–10 лет – 20,91 нг/мл и в 11–18 – 18,30 нг/мл (табл. 5).

Самые низкие средние значения 25(OH)D обнаружены в возрасте 11–18 лет (18,30 нг/мл) и с 19 лет

● **Таблица 4.** Степень дефицита 25(OH)D, n (%)

● **Table 4.** Degree of 25(OH)D deficiency, n (%)

Концентрация 25(OH)D, нг/мл	Всего, n (%)
$\leq 10,00$	831 (7,8)
10,01–20,00	4 681 (43,7)
20,01–29,90	3 362 (31,4)
Всего низкая обеспеченность	8 874 (82,9)
30,00 и >	1 833 (17,1)
Итого	10 707 (100,0)

до 21–22 лет (19,15 нг/мл), а также в старческом (76 лет и выше) возрасте (19,05 нг/мл), которые, согласно классификации, соответствуют дефициту 25(OH)D (табл. 5).

В остальные возрастные периоды у взрослых отмечается стабильно низкая концентрация 25(OH)D, соответствующая недостаточности 25(OH)D. Так в возрасте от 21–22 до 35 лет содержание 25(OH)D составляет 23,17 нг/мл, в период от 36 до 55–60 лет средний уровень 25(OH)D равен 22,48 нг/мл, а в пожилом возрасте (56–75, 60–75) – 22,06 нг/мл (табл. 5).

Влияние сезона года на обеспеченность витамином D показало, что наиболее низкая медиана концентрации 25(OH)D регистрируется весной (17,70 нг/мл) и зимой (18,80 нг/мл) с незначительной положительной тенденцией в летнее (20,40 нг/мл) и осеннее (22,00 нг/мл) времена года (табл. 6).

Показатели 25(OH)D, соответствующие 25-му процентилю, демонстрируют выраженный дефицит зимой (13,9 нг/мл) и весной (13,2 нг/мл) с деликатной положительной динамикой летом (14,8 нг/мл) и осенью (16,00 нг/мл) (табл. 6). Показатели, соответствующие 75-му процентилю, также показывают субоптимальный уровень обеспеченности 25(OH)D во все сезоны года: зима – 25,14 нг/мл, весна – 23,9 нг/мл, лето – 27,4 нг/мл, осень – 29,2 нг/мл (табл. 6).

В нашем исследовании было показано, что тяжелый дефицит 25(OH)D (уровень < 10 нг/мл) реже регистрировался среди детей младшего возраста (1,6%) и детей 8–10 лет (3,2%), одинаково часто наблюдался в возрас-

● **Таблица 5.** Уровень 25(OH)D в зависимости от возраста и сезона года, Me (среднее значение 25(OH)D, нг/мл)

● **Table 5.** 25(OH)D levels depending on age and season of the year, Me (mean value of 25(OH)D, ng/ml)

Сезон	Возрастная категория, годы									Всего
	≤ 3	4–7	8–10	11–18	19–21 Ж и 19–22 М	21–35 Ж и 22–35 М	36–55 Ж или 36–60 М	56–75 Ж или 60–75 М	76+	
Зима	36,68	17,34	17,41	16,48	15,56	20,38	21,30	21,23	19,80	20,85
Весна	42,28	19,09	18,81	15,32	18,33	20,94	20,62	20,98	17,86	20,48
Лето	37,50	27,04	23,69	21,70	22,90	24,87	23,59	21,78	18,74	22,80
Осень	44,99	24,80	22,98	21,70	20,74	26,16	24,24	24,03	19,90	24,12
Итого	40,55	21,75	20,91	18,30	19,15	23,17	22,48	22,06	19,02	22,09

Примечание. Ж – женщины, М – мужчины.

те с 36 до 55–60 лет и с 56–60 до 75 лет (6,7%), в возрастной категории с 21 года до 25 лет частота тяжелого дефицита составила 9,1%, а максимально часто тяжелая степень дефицита 25(ОН)D идентифицирована среди подростков (9,8%), у лиц с 19 лет до 21 года (13,8), а также среди представителей старшего поколения (13,2%) (табл. 7). В целом среди всех обследованных тяжелый дефицит 25(ОН)D найден в 7,8% случаев (табл. 7).

Умеренно выраженный дефицит 25(ОН)D (10,01–20,00 нг/мл) реже выявлялся среди детей младше 3 лет (16%) и, напротив, с максимальной частотой обнаруживался более чем в половине случаев и регистрировался в группе подростков (55,2%) и людей старческого возраста (52,2%), с 21 года до 55–60 лет частота регистрации дефицита 25(ОН)D находится на высоком уровне

(от 37,8% до 42%) и продолжает увеличиваться с возрастом: так, пожилые люди имеют дефицит 25(ОН)D в 43,6% случаев (табл. 7).

В группе лиц с заболеваниями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ соотношение мужчин и женщин было сопоставимо с общей группой обследованных (мужчины – 704 (16,6%), женщины – 3 542 (83,4%)), средний уровень 25(ОН)D составил $20,55 \pm 12,11$ нг/мл (17,12 (13,05–24,15)). В структуре заболеваний преобладали ожирение (30,2%), тиреопатии (27,4%), сахарный диабет (СД) 2-го типа (22,1%) (табл. 8). Выраженный дефицит встречался среди 7,4% обследованных, дефицит регистрировался у 43,4%, недостаточность – среди 30,9%, адекватная обеспеченность 25(ОН)D выявлена у 18,3% чел. (табл. 8).

● **Таблица 6.** Содержание 25(ОН)D в зависимости от сезона года, нг/мл

● **Table 6.** 25(ОН)D content depending on the season of the year, ng/ml

Сезон	Количество солнечных часов	M ± m	Me (25–75 ц)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄
Зима (1)	90,7	20,85 ± 0,23	18,80 (13,9–25,14)	0,849	0,000	0,000
Весна (2)	569,8	20,48 ± 0,24	17,70 (13,2–23,9)	0,849	0,000	0,000
Лето (3)	775,6	22,80 ± 0,25	20,40 (14,8–27,4)	0,000	0,000	0,001
Осень (4)	224,7	24,12 ± 0,23	22,00 (16,00–29,2)	0,000	0,000	0,001

● **Таблица 7.** Уровень 25(ОН)D в зависимости от возраста и сезона года, n (%)

● **Table 7.** 25(ОН)D levels as a function of age and season of the year, n (%)

Возрастная категория, годы	Концентрация 25(ОН)D, нг/мл				
	≤ 10,00	10,01–20,00	20,01–30,00	30,01+	Всего
≤ 3	4 (1,6)	41 (16,0)	69 (27,0)	142 (55,5)	256 (100)
4–7	22 (8,4)	105 (39,09)	92 (35,0)	44 (16,7)	263 (100)
8–10	7 (3,2)	106 (48,4)	83 (37,9)	23 (10,5)	219 (100)
11–18	75 (9,8)	421 (55,2)	211 (27,7)	56 (7,3)	763 (100)
19–21 Ж и 19–22 М	20 (13,8)	73 (50,3)	30 (20,7)	22 (15,2)	145 (100)
21–35 Ж и 22–35 М	100 (9,1)	414 (37,8)	350 (32,0)	231 (21,1)	1 095 (100)
36–55 Ж и 36–60 М	185 (6,7)	1 162 (42,0)	943 (34,1)	474 (17,1)	2 764 (100)
56–75 Ж или 60–75 М	280 (6,7)	1 815 (43,6)	1 347 (32,4)	717 (17,2)	4 159 (100)
76+	138 (13,2)	544 (52,2)	237 (31,4)	124 (11,9)	1 043 (100)
Итого	831 (7,8)	4 681 (43,7)	3 362 (31,4)	1 833 (17,1)	10 707 (100)
Зима	206 (8,9)	1 076 (46,3)	708 (30,5)	333 (14,3)	2 323 (100)
Весна	287 (9,5)	1 574 (51,8)	795 (26,2)	380 (12,5)	3 036 (100)
Лето	155 (6,6)	984 (41,7)	772 (32,8)	446 (18,9)	2 357 (100)
Осень	183 (6,1)	1 047 (35,0)	1 087 (36,3)	674 (22,5)	2 991 (100)
Итого	831 (7,8)	4 681 (43,7)	3 362 (31,4)	1 833 (17,1)	10 707 (100)

Примечание. Ж – женщины, М – мужчины.

● **Таблица 8.** Характеристика статуса 25(ОН)D у лиц с заболеваниями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ (E00–E90)

● **Table 8.** Characteristics of 25(ОН)D status in individuals with endocrine system diseases, eating disorders, and metabolic disorders (E00–E90)

Заболевание	Группа	n, %	Степень дефицита 25(ОН)D (нг/мл), n, %				
			≤ 10,00	10,01–20,00	20,01–29,90	Дефицит всего	30,00 и >
Ожирение	1	1 281 (30,2)	68 (5,3)	615 (48,0)	323 (25,2)	1 006 (78,5)	275 (21,5)
Тиреопатии	2	1 165 (27,4)	79 (6,7)	427 (36,7)	418 (35,9)	924 (79,3)	241 (20,7)
Сахарный диабет 2-го типа	3	941 (22,1)	83 (8,8)	411 (43,7)	307 (32,6)	801 (85,1)	140 (14,9)
Сахарный диабет 1-го типа	4	202 (4,8)	27 (13,4)	86 (42,6)	73 (36,1)	186 (92,1)	16 (7,9)
Другие	5	657 (15,5)	59 (8,9)	302 (45,9)	191 (29,1)	552 (83,9)	105 (16,1)
Всего		4 246 (100,0)	316 (7,4)	1 841 (43,4)	1 312 (30,9)	3 469 (81,7)	777 (18,3)
Значимость			$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$				$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» обозначено, что «биологические и клинические эффекты витамина D на организм человека не ограничиваются “классическими” и выходят далеко за рамки просто “профилактики рахита” и “метаболизма кости”» [26]. С одной стороны, доказано влияние гормонально активных метаболитов витамина D на всасывание кальция в кишечнике и ремоделирование костей скелета, регуляцию клеточного цикла, стимуляцию макрофагов и образование антимикробных пептидов, секрецию инсулина, регуляцию ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы, развитие скелетной мускулатуры и другие влияния [1–4, 11, 19–23]. А с другой стороны, доказана эффективность профилактики и терапии дефицита витамина D препаратами холекальциферола, который значительно снижает общую смертность в популяции за счет разнообразных мультиорганных эффектов [28–30].

Сегодня в научном мире наблюдается экспоненциальный рост интереса к изучению системы кальциферола, и исследователи оперируют уже имеющимися сведениями об обеспеченности витамином D в различных странах и популяциях и проводят анализ данных, направленный на поиск ассоциаций с различными патологическими состояниями, что, несомненно, обогащает наши знания о некальциемических эффектах витамина D [1–8, 28–32].

В 2018 г. был опубликован метаанализ с включением 8 470 женщин, где авторами была описана ассоциация уровня витамина D < 50 нг/мл с более чем трехкратным повышением риска развития послеродовой депрессии (ОШ 3,67; 95% ДИ: 1,72–7,85) [31]. Показано, что дотация витамина D беременным женщинам связана с нормаль-

ными показателями углеводного и липидного обменов и низким уровнем билирубина у ребенка после рождения (ОШ 0,33; 95% ДИ: 0,13–0,80) [28].

В тех популяциях, где известна обеспеченность уровнем витамина D, существует возможность проводить аналитические исследования, оценивающие влияние профилактических и лечебных доз витамина D на реализацию различных патологических состояний. Было показано снижение риска развития злокачественных новообразований легких при приеме высоких доз витамина D (ОР 0,854; 95% ДИ: 0,741–0,984), причем продемонстрировано кратное снижение риска развития рака с увеличением дозы витамина D на каждые 100 МЕ (ОР 0,976; 95% ДИ: 0,957–0,995; $p = 0,018$) [29].

Показана ассоциация уровня витамина D с активной и латентной туберкулезными инфекциями [32], а также с критическими состояниями у детей. Метаанализ ученых из Канады аккумулировал сведения о 2 683 пациентах, получавших лечение в отделениях реанимации, и показал наличие ассоциации низкого уровня витамина D с высокой смертностью (ОШ 1,62; 95% ДИ: 1,11–2,36) [30].

В проведенном исследовании показано, что содержание 25(ОН)D находится на достаточном уровне лишь в младшем возрасте (до 3 лет) и, вероятно, связано с наличием активной индивидуальной профилактики дефицита 25(ОН)D препаратами холекальциферола. Однако в связи с массовым окончанием данной профилактики в двухлетнем возрасте, а очень часто и раньше – сразу после достижения ребенком возраста 1 года – после 3 лет наблюдается биохимическая манифестация дефицита 25(ОН)D, а далее недостаточность и дефицит 25(ОН)D сохраняются в течение всей последующей жизни, причем самая минимальная концентрация 25(ОН)D наблюдается именно в период активного роста организма (с 11 до 21–22 лет) и в старческом возрасте.

Необходимо сказать, что умеренный дефицит 25(OH)D регистрируется с высокой частотой у лиц с хроническими заболеваниями (4 681 чел. – 43,7% от всей выборки). Недостаточность 25(OH)D (20,01–30,00 нг/мл) наблюдается у каждого третьего человека во всех возрастных группах (3 362 человека из 10 707 обследованных – 31,4%) с некоторым увеличением частоты в дошкольном (35%) и младшем школьном (37,9%) возрастах.

Нормальное содержание 25(OH)D регистрируется у половины детей младшего возраста (55,5%), уровень обеспеченности 25(OH)D резко уменьшается среди дошкольников (16,7%), младших школьников (10,5%), а среди подростков только 7,3% имеют адекватную концентрацию 25(OH)D, в молодом возрасте лишь каждый пятый (21,1%) имеет норму 25(OH)D, в зрелом и пожилом возрасте частота обеспеченности 25(OH)D снижается до 17,1–17,2%, а старческий возраст снижает распространенность оптимальной обеспеченности 25(OH)D до 11,9%.

Важно обратить внимание, что оптимальный уровень 25(OH)D выявлен лишь у каждого пятого обследованного общей выборки (17,1%).

Среди обследованных с заболеваниями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ частота низкой обеспеченности 25(OH)D (81,7%) была сопоставима с общей группой (82,9%). Обращает на себя внимание низкая обеспеченность 25(OH)D пациентов с СД 1-го (92,1%) и 2-го типов (85,1%), для лиц с ожирением (78,5%) и тиреопатиями (79,3%) частота низкой обеспеченности также является высокой и сопоставима с общей выборкой. В структуре выраженного дефицита доминируют пациенты с СД 1-го типа. Необходимо обратить внимание на тот факт, что среди людей с ожирением дефицит 25(OH)D встречался практически у половины обследованных (48%). Таким образом, глубокие нарушения обмена 25(OH)D регистрируются не только при тяжелых эндокринопатиях, таких как СД 1-го и 2-го типов, но и при таких распространенных и типичных болезнях цивилизации, как ожирение.

Приведенные результаты диктуют необходимость контроля уровня витамина D, что важно при различных заболеваниях в общей популяции и у здоровых людей.

Проведенное исследование свидетельствует о необходимости профилактики недостаточности витамина D во всех возрастных группах и терапии его дефицита при

хронических заболеваниях. В настоящее время для этих целей применяются различные формы колекальциферола. Капельная форма для взрослых Детримакс® Актив представляет собой масляный раствор с содержанием 500 МЕ колекальциферола в 1 капле. Для детей с рождения имеется специальная форма выпуска – масляный раствор Детримакс® Бэби с содержанием в 1 капле 200 МЕ витамина D₃.

Важно, что раствор Детримакс® не содержит сахара, ароматизаторов, красителей и Е-добавок, что позволяет снизить риск непереносимости, особенно актуальной для детей, а отсутствие сахара делает безопасным прием Детримакса® у лиц с нарушениями углеводного обмена. Кроме того, флаконы Детримакс® оснащены удобным помповым дозатором, позволяющим точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D, что снижает риск ее случайного превышения.

Таблетированное средство Детримакс® представлено двумя дозировками витамина D₃ – 1 000 МЕ и 2 000 МЕ, что позволяет точно дозировать и индивидуально подбирать дозы для взрослых, а также обеспечивает высокую приверженность при длительном приеме.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальный уровень 25(OH)D выявлен лишь у каждого пятого (17,1%) обследуемого общей выборки.
2. Недостаточность витамина D (20,01–30,00 нг/мл) наблюдается у каждого третьего человека во всех возрастных группах (3 362 человека из 10 707 обследованных – 31,4%).
3. Умеренный дефицит кальцидиола регистрируется с высокой частотой у лиц исследуемой выборки (4 681 чел. – 43,7% от всей выборки) и максимумом в подростковом (55,2%) и старческом возрасте (52,2%), а также среди людей молодого (42%) и пожилого (43,6%) поколений.
4. Частота тяжелого дефицита 25(OH)D среди обследованных составляет 7,8%. Тяжелый дефицит 25(OH)D реже выявляется у детей младше 3 лет (1,6%) и максимально часто регистрируется среди подростков (9,8%), молодых людей (13,8) и лиц старческого возраста (13,2%).

Поступила / Received 20.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

1. Zhang L., Zhang S., He C., Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol. Invest.* 2020;49(1–2): 166–177. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1674325>.
2. Shi X.Y., Huang A.P., Xie D.W., Yu X.L. Association of Vitamin D Receptor Gene Variants with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0763-5>.
3. Wang H.Y., She G.T., Sun L.Z., Lu H., Wang Y.P., Miao J. et al. Correlation of Serum Vitamin D, Adipose Tissue Vitamin D Receptor, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(21):2612–2620. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000480>.
4. Ahmed A.E., Sakhr H.M., Hassan M.H., El-Amir M.I., Ameen H.H. Vitamin D Receptor rs7975232, rs731236 and rs1544410 Single Nucleotide Polymorphisms, and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Egyptian Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Effect of Vitamin D Co-Therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:703–716. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S201525>.
5. Pereira-Santos M., Carvalho G.Q., Louro I.D., Dos Santos D.B., Oliveira A.M. Polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene Is Associated with Maternal Vitamin D Concentration and Neonatal Outcomes: A Brazilian Cohort Study. *Am J Hum Biol.* 2019;31(4):e23250. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23250>.
6. ElHarouni D., Yassin D., Ali N., Gohar S., Zaky I., Adwan H., Sidhom I. A Pharmacogenetic Study of VDR fok1 and TYMS Polymorphisms and Their Association with Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in Egyptian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol.* 2018;8:541. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00541>.

7. Garavito G., Egea E., Fang L., Malagón C., Olmos C., González L. et al. Association of Polymorphic Variants of PTPN22, TNF and VDR Genes in Children with Lupus Nephritis: A Study in Colombian Family Triads. *Biomedica*. 2017;37(2):260–266. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3247>.
8. Sentinelli F., Bertocchini L., Barchetta I., Capoccia D., Incani M., Pani M.G. et al. The Vitamin D Receptor (VDR) Gene rs11568820 Variant Is Associated with Type 2 Diabetes and Impaired Insulin Secretion in Italian Adult Subjects, and Associates with Increased Cardio-Metabolic Risk in Children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):407–413. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.02.004>.
9. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия*. 2015;94(1):62–67. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4189.pdf.
10. Мозжухина М.В., Захарова И.Н. Обеспеченность витамином D детей первых трех лет жизни, проживающих в Москве. Профилактика и коррекция его недостаточности. *Медицинский совет*. 2019;(11):42–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-42-49>.
11. Гусев Е.И., Захарова И.Н. (ред.). *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 576 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
12. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2010;13(2):2–6. <https://doi.org/10.14341/osteo201022-6>.
13. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(2):20–25. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.616>.
14. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В., Евсеева Е.А. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):134–140. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.924>.
15. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Арутюнян Т.М., Касьянова А.Н. и др. Статус витамина D у детей юга России в осенне-зимнем периоде года. *Медицинский совет*. 2015;(14):14–19. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/352>.
16. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Сугян Н.Г. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(5):528–531. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1453>.
17. Нурлыгаев Р.З., Никитин В.В., Файзуллин А.А. Исследование уровня витамина D у лиц, проживающих в Республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):48–49. <https://doi.org/10.14341/osteo2016248-49>.
18. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Никитина И.Л., Беляева О., Тодиева А.М., Попова П.В. и др. Уровень обеспеченности витамином D у жителей северо-западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):45–46. <https://doi.org/10.14341/osteo2016245-46>.
19. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):69–74. <https://doi.org/10.14341/omet10162>.
20. Филатова Т.Е., Давыдов В.В., Низов А.А. Обеспеченность витамином D пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточным весом, проживающих в Рязанской области. *Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI», 28 февраля – 3 марта 2018 г. М.: УПРИНТ; 2018. с. 100.*
21. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Вербовая Н.И., Акимова Д.В. Содержание витамина D3 и показатели метаболизма костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. *Остеопороз и остеопатии*. 2014;17(1):8–10. <https://doi.org/10.14341/osteo201418-10>.
22. Рутякина Л.А., Рутякин Д.С., Исхакова И.С., Романов В.В. Витамин D у постменопаузальных женщин г. Новосибирска с различным состоянием углеводного обмена. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(2):42–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-2-42-48>.
23. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(3):15–20. <https://doi.org/10.14341/osteo10038>.
24. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Голышева Е.В. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения арктической зоны РФ. *Практическая медицина*. 2017;(5):41–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30017633&>.
25. Полуэктова А.Ю., Мартынова Е.Ю., Фатхутдинов И.Р., Демидова Т.Ю., Потешкин Ю.Е. Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;(1):11–17. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-11-17>.
26. Коденцова В.М., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(6):478–493. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1831>.
27. 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. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
28. Jahanjoo F., Farshbaf-Khalili A., Shakouri S.K., Dolatkhan N. Maternal and Neonatal Metabolic Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(2):145–159. <https://doi.org/10.1159/000491643>.
29. Wei H., Jing H., Wei Q., Wei G., Heng Z. Associations of the Risk of Lung Cancer with Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Dietary Vitamin D Intake: A dose-response PRISMA Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12282. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012282>.
30. McNally J.D., Nama N., O'Hearn K., Sampson M., Amrein K., Iliriani K. et al. Vitamin D Deficiency in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):287. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1875-y>.
31. Wang J., Liu N., Sun W., Chen D., Zhao J., Zhang W. Association between Vitamin D Deficiency and Antepartum and Postpartum Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1045–1059. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4902-6>.
32. Gou X., Pan L., Tang F., Gao H., Xiao D. The Association between Vitamin D Status and Tuberculosis in Children: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12179. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012179>.

References

1. Zhang L., Zhang S., He C., Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020;49(1–2):166–177. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1674325>.
2. Shi X.Y., Huang A.P., Xie D.W., Yu X.L. Association of Vitamin D Receptor Gene Variants with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0763-5>.
3. Wang H.Y., She G.T., Sun L.Z., Lu H., Wang Y.P., Miao J. et al. Correlation of Serum Vitamin D, Adipose Tissue Vitamin D Receptor, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(21):2612–2620. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000480>.
4. Ahmed A.E., Sakhr H.M., Hassan M.H., El-Amir M.I., Ameen H.H. Vitamin D Receptor rs7975232, rs731236 and rs1544410 Single Nucleotide Polymorphisms, and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Egyptian Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Effect of Vitamin D Co-Therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:703–716. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S201525>.
5. Pereira-Santos M., Carvalho G.Q., Louro I.D., Dos Santos D.B., Oliveira A.M. Polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene Is Associated with Maternal Vitamin D Concentration and Neonatal Outcomes: A Brazilian Cohort Study. *Am J Hum Biol*. 2019;31(4):e23250. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23250>.
6. ElHarouni D., Yassin D., Ali N., Gohar S., Zaky I., Adwan H., Sidhom I. A Pharmacogenetic Study of VDR fok1 and TYMS Polymorphisms and Their Association with Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in Egyptian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2018;8:541. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00541>.
7. Garavito G., Egea E., Fang L., Malagón C., Olmos C., González L. et al. Association of Polymorphic Variants of PTPN22, TNF and VDR Genes in Children with Lupus Nephritis: A Study in Colombian Family Triads. *Biomedica*. 2017;37(2):260–266. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3247>.
8. Sentinelli F., Bertocchini L., Barchetta I., Capoccia D., Incani M., Pani M.G. et al. The Vitamin D Receptor (VDR) Gene rs11568820 Variant Is Associated with Type 2 Diabetes and Impaired Insulin Secretion in Italian Adult Subjects, and Associates with Increased Cardio-Metabolic Risk in Children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):407–413. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.02.004>.
9. Zakharova I.N., Maltsev S.V., Bоровик Т.Е., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vakhlova I.V. et al. Results of the Multicenter Study "Rodnichok" on the Study of Vitamin D Deficiency in Young Children in Russia. *Pediatrriya = Pediatrics*. 2015;94(1):62–67. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4189.pdf.

10. Mozhukhina M.V., Zakharova I.N. Vitamin D Status in Children Aged 0 to 3 Years Living in Moscow. Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(11):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-42-49>.
11. Gusev E.I., Zakharova I.N. (eds.). *Vitamin D as a Paradigm Shift*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 576 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosm-edlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
12. Vitebskaya A.V., Smirnova G.E., Il'in A.V. Vitamin D and Indicators of Calcium-Phosphorus Metabolism in children Living in Central Russia During the Period of Maximum Insolation. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(2):2–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo201022-6>.
13. Zakharova I.N., Yablochkova S.V., Dmitrieva Yu.A. Well-Known and Indeterminate Effects of Vitamin D. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;12(2):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.616>.
14. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Yablochkova S.V., Evseeva E.A. Vitamin D Insufficiency: What's New? *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(1):134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.924>.
15. Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Arutyunyan T.M., Kasyanova A.N. et al. Vitamin D Status in Children in the South of Russia in the Autumn-Winter Period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/352>.
16. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., Evseeva E.A., Lazareva S.I., Maykova I.D., Sugyan N.G. Vitamin D Insufficiency in Adolescents: Results of Year-Round Screening in Moscow. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):528–531. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1453>.
17. Nurylgayyanov R.Z., Nikitin V.V., Fayzullin A.A. Study of the Level of Vitamin D in People Living in the Republic of Bashkortostan During the Period of Maximum Insolation. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):48–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2016248-49>.
18. Karonova T.L., Mikheeva E.P., Nikitina I.L., Belyaeva O., Todieva A.M., Popova P.V. et al. The Level of Vitamin D Supply in Residents of the Northwestern Region of the Russian Federation and the Importance of Vitamin D Deficiency for Health. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):45–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2016245-46>.
19. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10162>.
20. Filatova T.E., Davydov V.V., Nizov A.A. Vitamin D Provision for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Overweight, Living in the Ryazan Region. *Collection of abstracts of the VIII (XXV) All-Russian Diabetes Congress with International Participation "Diabetes Mellitus – Pandemic XXI", February 28 – March 3, 2018*. Moscow: UPPRINT; 2018, p. 100. (In Russ.).
21. Verbovov A.F., Sharonova L.A., Verbovaya N.I., Akimova D.V. Vitamin D3 Content and Bone Metabolism in Men with Type 2 Diabetes. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2014;17(1):8–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo201418-10>.
22. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S., Romanov V.V. Vitamin D in Postmenopausal Women in Novosibirsk with a Different State of Carbohydrate Metabolism. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(2):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-2-42-48>.
23. Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya. The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Russian Federation. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2018;21(3):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo10038>.
24. Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Golysheva E.V. Sufficiency of Vitamin D and Correction of Its Deficiency in Various Age Groups of the Population of the Arctic Zone of the Russian Federation. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2018;21(3):15–20. (In Russ.) (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30017633&>.
25. Poluektova A.Yu., Martynova E.Yu., Fatkhutdinov I.R., Demidova T.Yu., Poteskin Yu.E. Genetic Features of Sensitivity to Vitamin D and Prevalence of Vitamin D Deficiency among Outpatients. *RMZh. Mat' i ditya = RMJ. Woman and Child Health*. 2018;(1):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-11-17>.
26. Kodentsova V.M., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. The National Program for Optimization of Provision with Vitamins and Minerals of Children in Russia. Summary Review of the Document. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;14(6):478–493. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1831>.
27. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.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.) <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
28. Jahanjoo F., Farshbaf-Khalili A., Shakouri S.K., Dolatkhan N. Maternal and Neonatal Metabolic Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(2):145–159. <https://doi.org/10.1159/000491643>.
29. Wei H., Jing H., Wei Q., Wei G., Heng Z. Associations of the Risk of Lung Cancer with Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Dietary Vitamin D Intake: A dose-response PRISMA Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12282. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012282>.
30. McNally J.D., Nama N., O'Hearn K., Sampson M., Amrein K., Iliriani K. et al. Vitamin D Deficiency in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):287. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1875-y>.
31. Wang J., Liu N., Sun W., Chen D., Zhao J., Zhang W. Association between Vitamin D Deficiency and Antepartum and Postpartum Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1045–1059. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4902-6>.
32. Gou X., Pan L., Tang F., Gao H., Xiao D. The Association between Vitamin D Status and Tuberculosis in Children: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12179. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012179>.

Информация об авторах:

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; elenafrk@mail.ru

Лoshkova Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; ORCID: 0000-0002-3043-8674; loshkova@rambler.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; zakharova-rmapo@yandex.ru

Шубина Юлия Федоровна, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией – врач клинической лабораторной диагностики, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; ORCID: 0000-0001-8661-3817; shubinaj@mail.ru

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; ORCID: 0000-0001-9011-8720; tsaprina@gmail.com

Никонова Виктория Сергеевна, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; врач-педиатр, Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62; ORCID: 0000-0001-5618-7490; nikonovavs@mail.ru

Мельяновская Юлия Леонидовна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID: 0000-0002-8814-5532; melcat@mail.ru

Зодьбинова Айся Эдуардовна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID: 0000-0003-4745-0618; azodbinova@mail.ru

Жекайте Елена Кястутисовна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID: 0000-0001-5013-3360; elena_zhekayte@mail.ru

Одинаева Нисо Джумаевна, д.м.н., профессор, главный врач; Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62; ORCID: 0000-0001-5214-8072; info@mokdcd.ru

Information about the authors:

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Academician Bochkov Medical Genetics Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; elenafpk@mail.ru

Elena V. Loshkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Department of Faculty Pediatrics with a course of childhood diseases of the Faculty of General Medicine, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; ORCID: 0000-0002-3043-8674; loshkova@rambler.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; zakharova-rmapo@yandex.ru

Yuliya F. Shubina, Head of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninskiy Lane, Moscow, 119049, Russia; ORCID: 0000-0001-8661-3817; shubinaj@mail.ru

Tatiana V. Saprina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a course of childhood diseases of the Faculty of General Medicine, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; ORCID: 0000-0001-9011-8720; tvsaprina@gmail.com

Victoria S. Nikonova, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Academician Bochkov Medical Genetics Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; Pediatrician, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 62, B. Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; ORCID: 0000-0001-5618-7490; nikonovavs@mail.ru

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Academician Bochkov Medical Genetics Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8814-5532; melcat@mail.ru

Aysa E. Zodbina, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Academician Bochkov Medical Genetics Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4745-0618; azodbina@mail.ru

Elena K. Zhekayte, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Academician Bochkov Medical Genetics Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-5013-3360; elena_zhekayte@mail.ru

Niso D. Odinaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 62, B. Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; ORCID: 0000-0001-5214-8072; info@mokdcd.ru

Влияние ипраглифлозина на компоненты метаболического синдрома и неалкогольную жировую болезнь печени

Н.А. Петунина, ORCID: 0000-0001-9390-1200, napetunina@mail.ru

М.Э. Тельнова, ORCID: 0000-0001-8007-9721, milena.telnova@mail.ru

И.А. Кузина✉, ORCID: 0000-0001-7923-4894, mia986@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 являются новыми препаратами для лечения сахарного диабета 2-го типа, механизм действия которых сводится к увеличению экскреции глюкозы с мочой за счет ингибирования реабсорбции в проксимальных канальцах почек, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Эти препараты также обладают плеiotропными эффектами, которые включают снижение массы тела и артериального давления, улучшение липидного профиля (повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и снижение уровня триглицеридов), а также снижение риска сердечно-сосудистой смерти и нефропротекцию. Зарегистрированный в России новый представитель класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 – препарат ипраглифлозин – показал свою эффективность в отношении гликемического контроля, снижая уровни гликированного гемоглобина и гликемии плазмы натощак как при монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. Исследования PRIME-V и ILLUMINATE продемонстрировали, что ипраглифлозин способствует снижению инсулинорезистентности, массы тела, ИМТ и окружности талии, общего и ЛПНП-холестерина. Положительное влияние ипраглифлозина на массу и функцию β -клеток поджелудочной железы было показано в исследованиях на животных. В ряде исследований изучались положительные эффекты ипраглифлозина на течение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с СД 2-го типа. Было показано значительное снижение уровней АЛТ и ГГТ и уменьшение абсолютного процента содержания жира в печени. Исследования на животных подтвердили влияние ипраглифлозина на гистологические характеристики НАЖБП. В обзоре представлены данные об эффективности ипраглифлозина в отношении компонентов метаболического синдрома у пациентов с СД 2-го типа, а также рассмотрены вероятные механизмы положительного влияния препарата на течение НАЖБП при СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ипраглифлозин, инсулинорезистентность, эффективность, НАЖБП

Для цитирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Кузина И.А. Влияние ипраглифлозина на компоненты метаболического синдрома и неалкогольную жировую болезнь печени. *Медицинский совет*. 2021;(12):305–310. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-305-310>.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке компании Astellas. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Effect of ipragliflozin on metabolic syndrome components and non-alcoholic fatty liver disease

Nina A. Petunina, ORCID: 0000-0001-9390-1200, napetunina@mail.ru

Milena E. Telnova, ORCID: 0000-0001-8007-9721, milena.telnova@mail.ru

Irina A. Kuzina✉, ORCID: 0000-0001-7923-4894, mia986@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, 119435, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russia

Abstract

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are the new drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Its mechanism of action is to increase the excretion of glucose in the urine due to inhibition of reabsorption in the proximal renal tubules, which leads to a decrease in blood glucose levels. These drugs also have pleiotropic effects including reduce body weight and blood pressure, improve the lipid profile (raising high-density lipoprotein cholesterol and lowering triglyceride levels), and reduce the risk of cardiovascular death and nephroprotection. Ipragliflozin, a new representative of the class of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, registered in Russia, has shown effectiveness in relation to glycemic control, reducing the levels of glycated hemoglobin and fasting plasma glucose both in monotherapy and in combination with other antihyperglycemic drugs. The PRIME-V and ILLUMINATE studies have demonstrated that ipragliflozin helps to reduce insulin resistance, body weight, BMI and waist circumference, total and LDL cholesterol. Positive effects of ipragliflozin on pancreatic β -cell mass and function have been shown in animal studies. Several studies have examined the beneficial effects of ipragliflozin on the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Significant reductions in ALT and GGT levels and a decrease in the absolute percentage of liver fat have been

shown. Animal studies have confirmed the effect of ipragliflozin on the histological characteristics of NASH. The review presents data on the efficacy of ipragliflozin in relation to the components of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus, and also discusses the likely mechanisms of a positive effect of the drug on the course of NASH in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, ipragliflozin, insulin resistance, efficacy, NASH

For citation: Petunina N.A., Telnova M.E., Kuzina I.A. Effect of ipragliflozin on metabolic syndrome components and non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):305–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-305-310>.

Conflict of interest: The article was prepared with support from Astellas. It did not affect the authors' opinion at all.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2, глифлозины) представляют собой новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, одобренных для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2). Снижая способность почек реабсорбировать глюкозу, ингибиторы НГЛТ-2 увеличивают почечную глюкозурию и осмотический диурез, тем самым улучшая гликемический контроль [1]. Помимо сахароснижающего эффекта терапия ингибиторами НГЛТ-2 положительно влияет на основные сопутствующие заболевания, обычно сопровождающие СД2, поскольку приводит к уменьшению массы тела, снижению артериального давления и риска сердечно-сосудистой смерти [2, 3]. Недавние крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) ингибиторов НГЛТ-2 показали, что данная группа сахароснижающих препаратов также оказывает благоприятное долгосрочное влияние на риск серьезных сердечно-сосудистых событий, включая усугубление хронической сердечной недостаточности и нефропатии у пациентов с СД2 [4, 5]. Согласно рекомендациям США и Европы, ингибиторы НГЛТ-2 считаются препаратами 2-й линии после метформина для пациентов с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеванием или хронической болезнью почек [6].

В 2019 г. в России был зарегистрирован новый представитель группы ингибиторов НГЛТ-2 ипраглифлозин. Несколько клинических исследований продемонстрировали значительный эффект ипраглифлозина в отношении снижения уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак и массы тела у пациентов с СД2 при назначении как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами при удовлетворительном профиле безопасности. По сравнению с другими ингибиторами НГЛТ-2 исследования ипраглифлозина показали меньшую частоту нежелательных явлений (НЯ), в частности гипогликемии и урогенитальных инфекций [7].

В настоящем обзоре представлены данные об эффективности ипраглифлозина в отношении компонентов метаболического синдрома: инсулинорезистентности (ИР), жирового обмена, влияния на гликемический контроль и массу тела, а также на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с СД2.

ИПРАГЛИФЛОЗИН И ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Глифлозины положительно влияют на гликемический контроль у пациентов с СД2 независимо от уровня инсулина [8]. Так, эффективность ипраглифлозина в отношении гликемического контроля изучалась в виде моно- и комбинированной терапии. Результаты метаанализа продемонстрировали, что монотерапия ипраглифлозином (в дозах 50 и 100 мг) позволяла снизить уровень HbA1c на 1,20 и 1,48% [7]. В то же время результаты другого исследования выявили, что добавление ипраглифлозина 50 мг к метформину способствовало снижению уровня HbA1c на 1,30%, а к производным сульфонилмочевины – на 1,14% от исходных значений HbA1c [9].

Эффективность ипраглифлозина продемонстрирована в 3-летнем многоцентровом исследовании. В нем участвовали более 10 тыс. пациентов, которым впервые назначали ипраглифлозин. Исследуемую группу составили пациенты с СД2 с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA1c – $8,11 \pm 2,80\%$, уровень глюкозы плазмы натощак – FPG – $167,6 \pm 59,8$ мг/дл). Показано, что через 24 нед. уровень HbA1c снизился на 0,80% на фоне лечения ипраглифлозином [10]. В то же время достигнутые показатели эффективности лечения сохранялись в течение всего периода исследования, и через 3 года от начала программы уровень HbA1c уменьшился на 0,71% от исходных данных [10].

В ряде других исследований, где пациенты изначально получали сахароснижающую терапию, но не достигли индивидуальных целей гликемического контроля, добавление ипраглифлозина к текущей терапии способствовало значимому улучшению гликемического профиля. На фоне комбинированной терапии (ипраглифлозин 50 мг и метформин) через 26 нед. отмечено значительное снижение уровня HbA1c на 1,30% ($p < 0,001$), а уровня глюкозы плазмы натощак – на 1,23 ммоль/л [11].

Представляет интерес исследование с применением ипраглифлозина 50 мг 1 раз в день (в комбинации с метформин) у пациентов с СД2 Российской Федерации. Данная комбинированная терапия приводила к достоверно значимому улучшению гликемического контроля. Показано, что через 12 нед. уровень HbA1c снизился с 8,4 до 7,4% ($-1,0\%$; $p < 0,05$), уровень глюкозы плазмы натощак – с 9,5 до 8,5 ммоль/л ($-1,0$ ммоль/л; $p < 0,05$). В то же время у 35% пациентов был достигнут уровень HbA1c $< 7\%$ [12].

Необходимо отметить, что согласно результатам исследований комбинированная терапия ипраглифлозином и инсулином у пациентов с СД2 улучшает уровень гликемии, а также уменьшает потребность в инсулине [13].

ИПРАГЛИФЛОЗИН И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТОСТЬ

ИР, являясь основной причиной СД2, тесно связана с такими заболеваниями, как атеросклероз, НАЖБП и синдром поликистозных яичников. Распространенность ИР быстро растет и становится проблемой общественного здравоохранения во всем мире. В то время как ИР обычно является следствием ожирения, она также может возникать у пациентов без ожирения, с редкими генетическими дефектами передачи сигналов инсулина или развития адипоцитов [14].

Доказано, что ИР является следствием как «дефектов рецептора» (снижения экспрессии гена, кодирующего рецептор инсулина INSR на поверхности клетки), так и «пострецепторных дефектов» (нарушения передачи сигнала) [15]. Считается, что при ИР, связанной с ожирением, дефекты передачи сигнала (пострецепторные) дополняют имеющиеся дефекты рецептора инсулина [16–18]. Таким образом, очевидно, что как снижение экспрессии поверхностного INSR, так и нарушение передачи инсулинового сигнала вносят вклад в развитие ИР, связанной с ожирением.

В исследовании ILLUMINATE, в котором пациенты получали ипраглифлозин и метформин, сообщалось о значительном улучшении чувствительности к инсулину: средние изменения HOMA-IR в группах ипраглифлозина и плацебо составили -1,04 и -0,08 соответственно, что согласуется со скорректированной разницей между группами -0,81 (95% ДИ от -1,156 до -0,460; $p < 0,001$) [19].

В сравнительном исследовании влияния ипраглифлозина и ситаглиптина на несколько метаболических переменных у 124 японских пациентов с СД2 снижение выраженности ИР, процентного содержания жира в организме и индекса массы тела, а также увеличение свободных жирных кислот, концентрации кетоновых тел и уровней холестерина ЛПВП были выражены в группе ипраглифлозина [20].

Исследование PRIME-V показало значительное снижение уровня инсулина натощак и HOMA-R в группе ипраглифлозина по сравнению с группой метформина, что позволяет косвенно судить о снижении ИР в группе ипраглифлозина [21].

Ипраглифлозин положительно влияет на массу и функцию β -клеток поджелудочной железы при СД2, а также способствует снижению окислительного стресса, глюко- и липотоксичности в островковых клетках поджелудочной железы. Так, в исследовании на мышах с ожирением и СД2 терапия ипраглифлозином в течение 5 нед. способствовала снижению уровней HbA1c, глюкозы плазмы, незэтерифицированных жирных кислот и триглицеридов по сравнению с контрольной группой. Отношение массы α -к β -клеткам было ниже в группе, получавшей ипраглифлозин, чем в контрольной группе. Плотность иммуноокрашивания маркера окислительного стресса в островках поджелудочной железы была значительно ниже в группе, получавшей ипраглифлозин. Содержание инсулина в клетках поджелудочной железы в группе ипраглифлозина было выше, чем в контрольной группе [22].

ВЛИЯНИЕ НА ВЕС И ЖИРОВОЙ ОБМЕН

Необходимо отметить, что достоинством глифлозинов является их способность снижать массу тела. Это осуществляется преимущественно за счет жировой массы (при этом уменьшается не только подкожное, но и висцеральное жировое депо).

В исследованиях продемонстрировано, что ингибирование НГЛТ-2 приводит к потере 60–80 г/сут глюкозы с мочой, вследствие чего создается отрицательный энергетический баланс и расход до 240–320 ккал/сут [23, 24].

Исследование PRIME-V показало, что уменьшение площади общего и подкожного жира, массы тела, ИМТ и окружности талии было значительно больше в группе ипраглифлозина, чем в группе метформина. Снижение уровней общего и ЛПНП-холестерина было выражено в группе метформина, однако в группе ипраглифлозина отмечалось значимое снижение триглицеридов. Повышение уровня холестерина ЛПВП было значительно больше в группе ипраглифлозина, чем в группе метформина [21].

Результаты метаанализа 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ($n = 2535$ пациентов) продемонстрировали не только безопасность и эффективность применения ипраглифлозина для лечения СД2, но и его благоприятное влияние на массу тела. Данные представленного анализа выявили статистически значимые ($p < 0,001$) преимущества монотерапии ипраглифлозином (в дозе 50 мг) по сравнению с плацебо [7].

По данным исследований продемонстрировано статистически значимое уменьшение массы тела на фоне комбинированной терапии. Так, при добавлении ипраглифлозина к метформину снижение массы тела составило в среднем 2,33 кг ($p < 0,001$) [25].

Таким образом, терапия ипраглифлозином за счет механизма своего действия не только благоприятно влияет на гликемический контроль у пациентов с СД, но и способствует снижению веса.

ИПРАГЛИФЛОЗИН И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (например, экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [26].

НАЖБП достигла масштабов эпидемии во многих частях мира и, по оценкам, поражает до 70–80% людей с СД2 [27, 28]. НАСГ связан с ИР, ожирением и СД2 и может рассматриваться как печеночный фенотип метаболического синдрома [29]. Поскольку расстройства, связанные с НАЖБП/НАСГ, тесно связаны с макрососудистыми событиями и гепатоканцерогенезом, которые сокращают ожидаемую продолжительность жизни пациентов с диабетом, чрезвычайно важно проводить ранние и соответствующие терапевтические вмешательства при СД2, осложненном НАЖБП.

Обширные данные показывают, что сосуществование СД2 и НАЖБП прогрессивно увеличивает риск развития не только более тяжелых гистологических форм НАЖБП (НАСГ, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы), но также сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических осложнений СД [30–33]. Поэтому раннее распознавание НАЖБП и мониторинг НАСГ с выраженным фиброзом у людей с СД2 имеют решающее значение. Наличие НАСГ у пациента с СД2 требует использования сахароснижающих препаратов с доказанной эффективностью для улучшения кардиометаболического здоровья и предотвращения прогрессирования заболевания печени [34].

НАСГ – наиболее частое хроническое заболевание печени, которое развивается без чрезмерного употребления алкоголя в анамнезе [35]. В ряде клинических исследований сообщается о связи между НАСГ и прогрессированием ХБП [36]. Эпидемиологические данные и сходство факторов риска между НАСГ и ХБП предполагают наличие общих патогенетических механизмов, лежащих в основе этих заболеваний. Патологическими проявлениями НАСГ являются стеатоз печени с внутрилобулярным воспалением и баллонная дегенерация гепатоцитов [37]. Эктопическое отложение липидов токсично для гепатоцитов и вызывает их повреждение и воспаление [38].

Предпочтительным терапевтическим подходом 1-й линии при НАСГ является изменение образа жизни пациента с целью снижения веса более чем на 7% [39]. Эффективность данного подхода ограничена в связи с низкой мотивацией пациентов. Следовательно, существует потребность в новых терапевтических подходах к лечению НАСГ.

На сегодняшний день нет одобренных препаратов для лечения НАЖБП или НАСГ. В ряде исследований сообщалось об эффективности пиоглиитазона и метформина при НАСГ [40, 41]. Из всех сахароснижающих препаратов пиоглиитазон является наиболее изученным препаратом, применяющимся при НАСГ. Существуют доказательства того, что длительное использование пиоглиитазона у лиц с гистологически подтвержденным НАСГ оказывает положительное влияние на уровни ферментов печени в сыворотке крови, содержание жира в печени, а также способствует гистологическому разрешению НАСГ у лиц с СД2 и без него. С другой стороны, данный препарат обладает некоторыми побочными эффектами, такими как умеренное увеличение веса, задержка жидкости и риск переломов дистальных отделов костей (в основном у женщин в постменопаузе) [42, 43].

Поскольку ингибиторы НГЛТ-2 не только улучшают гликемический контроль, но и способствуют снижению массы тела и артериального давления, в ряде наблюдательных когортных исследований и РКИ недавно изучались возможные положительные эффекты этого нового класса сахароснижающих препаратов у лиц с СД2 и НАЖБП [42, 44, 45].

Снижение степени выраженности стеатоза печени при лечении ипраглифлозином, возможно, связано с подавлением синтеза жирных кислот и их производных, служащих лигандами PPAR- α [46]. Поскольку PPAR- α регулирует катаболизм жирных кислот в печени, индуцируя синтез несколько белков, включая транспортный белок жирных кислот (FATP) и ацетил-КоА-синтазу длинноцепочечных жирных

кислот [47], что способствует стеатозу печени, неожиданно оказалось, что уровни экспрессии мРНК PPAR- α значительно ингибировались приемом ипраглифлозина у мышей [48].

По данным метаанализа 12 РКИ, лечение ингибиторами НГЛТ-2 в течение в среднем 24 нед. было связано со значительным улучшением сывороточных уровней АЛТ и ГГТ и, что наиболее важно, с уменьшением абсолютного процента содержания жира в печени по оценке с помощью различных методов визуализации. Терапия ингибиторами НГЛТ-2 также была связана со значительным снижением массы тела (~3,5 кг), а также небольшим снижением уровня гликированного гемоглобина (~0,2%). Во всех включенных РКИ ингибиторы НГЛТ-2 хорошо переносились с таким же профилем НЯ, что и при приеме плацебо или контрольной терапии, за исключением более серьезных инфекций мочеполовых органов (особенно генитальных грибковых инфекций) [49].

В проспективном исследовании STELLA-LONG TERM оценивались безопасность и эффективность ипраглифлозина у японских пациентов с СД2 в течение 3 лет [50]. В исследование были включены все пациенты с СД2, которым впервые был назначен ипраглифлозин, в том числе с установленными диагнозами гепатита В или гепатита С. У 2605 пациентов, включенных в исследование, функция печени была в норме (АЛТ < 31 / < 21 Ед/л [мужчины/женщины]), у 3277 – нарушена (АЛТ $\geq$ 31 / $\geq$ 21 Ед/л).

Статистически значимые изменения АСТ и АЛТ наблюдались на протяжении всего периода наблюдения у пациентов обеих групп. В группе пациентов с нарушенной функцией печени наблюдалось значительное ($p < 0,001$) снижение через 36 мес. АСТ и АЛТ (с 38,8 и 53,7 Ед/л до 29,3 и 37,7 Ед/л соответственно), ГГТ (с 75,4 до 51,7 Ед/л) и ЩФ (с 254,8 до 234,5 Ед/л) по сравнению с исходными уровнями. Снижение индекса стеатоза печени (ИСП) через 36 мес. было значительным ($p < 0,001$) в подгруппах с исходным ИСП $\geq$ 30 или $\geq$ 60. Следует отметить, что ипраглифлозин непрерывно способствовал улучшению показателей функции печени в течение 3 лет у пациентов с СД2 с исходно нарушенной функцией. Однако частота НЯ была выше у пациентов с нарушенной функцией печени, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Среди НЯ встречались инфекции мочевыводящих путей, инфекции половых органов и печеночная недостаточность.

К сожалению, основной проблемой в этой области исследований является нехватка качественных РКИ достаточной продолжительности с парными данными биопсии печени, которые являются «эталонным» методом для оценки лекарственно-индуцированного разрешения НАСГ, или изменениями индивидуальных гистологических показателей НАЖБП. На сегодняшний день нет прямых или плацебо-контролируемых РКИ, оценивающих влияние ингибиторов НГЛТ-2 на гистологические особенности НАЖБП.

Несмотря на несколько исследований на животных моделях и у пациентов с СД2, понимание того, как ингибиторы НГЛТ-2 влияют на течение НАЖБП, остается ограниченным.

Несколько потенциальных механизмов могут объяснить эффект ипраглифлозина у пациентов с НАЖБП. Одно исследование продемонстрировало, что введение ипраглифлозина снижает синтез жирных кислот за счет подавления

стерол-регуляторного элемента связывающего балка 1 (SREBP-1) и повышения уровня β -окисления, а также снижает стеатоз печени у мышей с ожирением, вызванным высоким содержанием жиров и дефицитом лептина, независимо от снижения массы тела [51]. Другое исследование показало, что воспаление печени, апоптоз гепатоцитов и площадь фиброза уменьшались за счет увеличения β -окисления и экспорта липопротеинов очень низкой плотности у мышей с моделью НАСГ, которым вводили ипраглифлозин [52]. Кроме того, применение ингибиторов НГЛТ-2 приводило к снижению уровней провоспалительных цитокинов печени и инфильтрации макрофагов, а также подавляло воспаление и фиброз у мышей с моделью НАСГ [52]. Следовательно, те же эффекты могут быть связаны с действием ипраглифлозина у пациентов с НАЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные клинические рекомендации по лечению СД 2 типа благодаря доказанным преимуществам рассматривают иНГЛТ-2 как приоритетные препараты

для лечения СД 2 типа у пациентов с установленными ССЗ или высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, сердечной недостаточностью и ХБП (как правило, в комбинации с метформином). Очевидно, что при более раннем включении в терапию иНГЛТ-2 можно ожидать наибольшего эффекта в плане позитивного влияния на компоненты метаболического синдрома. В частности, ипраглифлозин (Суглат®) продемонстрировал эффективность в достижении и поддержании гликемического контроля, преимущества в отношении ХБП, снижении веса, улучшении показателей липидного обмена и артериального давления. В то же время ипраглифлозин во многих исследованиях проявил эффективность в отношении НАЖБП.

Таким образом, терапия ипраглифлозином не только способствует улучшению гликемического контроля, но и зарекомендовала себя эффективной в отношении всех компонентов метаболического синдрома.

Поступила / Received 29.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2021

Принята в печать / Accepted 20.06.2021

Список литературы / References

1. Scheen A.J. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(10):556–577. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0392-2>.
2. Ghosh R.K., Bandyopadhyay D., Hajra A., Biswas M., Gupta A. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies. *Int J Cardiol*. 2016;212:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.134>.
3. Wu J.H., Foote C., Blomster J., Toyama T., Perkovic V., Sundström J. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):411–419. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00052-8).
4. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M. et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>.
5. Zelniker T.A., Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422–434. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>.
6. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
7. Elgebaly A., Abdelazeim N., Abdelazeim B., El Ashal G., Mattar O., Namous L. et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(1):56–72. <https://doi.org/10.1055/a-0579-7860>.
8. Idris I., Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabet Obes Metab*. 2009;11(2):79–88. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00982.x>.
9. Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H., Yoshida S., Kazuta K., Utsuno A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):152–160. <https://doi.org/10.1111/dom.12403>.
10. Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Tabuchi H., Uno S. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):189–201. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1408792>.
11. Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K., Yoshida S., Ueyama E., Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):304–308. <https://doi.org/10.1111/dom.12331>.
12. Shestakova M.V., Wilding J.P.H., Wilpshaar W., Tretter R., Orlova V.L., Verbovoy A.F. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research Clin Pract*. 2018;146:240–250. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.10.018>.
13. Ishihara H., Yamaguchi S., Nakao I., Okitsu A., Asahina S. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(12):1207–1216. <https://doi.org/10.1111/dom.12745>.
14. Semple R.K., Savage D.B., Cochran E.K., Gordon P., O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011;32(4):498–514. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0020>.
15. Kolterman O.G., Gray R.S., Griffin J., Burstein P., Insel J., Scarlett J.A. et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1981;68(4):957–969. <https://doi.org/10.1172/jci110350>.
16. Bollag G.E., Roth R.A., Beaudoin J., Mochly-Rosen D., Koshland D.E. Jr. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(16):5822–5824. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.16.5822>.
17. Freidenberg G.R., Reichart D., Olefsky J.M., Henry R.R. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest*. 1988;82(4):1398–1406. <https://doi.org/10.1172/JCI113744>.
18. Takayama S., White M.F., Kahn C.R. Phorbol ester-induced serine phosphorylation of the insulin receptor decreases its tyrosine kinase activity. *J Biol Chem*. 1988;263(7):3440–3447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3125181/>.
19. Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K., Yoshida S., Ueyama E., Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):304–308. <https://doi.org/10.1111/dom.12331>.
20. Tsurutani Y., Nakai K., Inoue K., Azuma K., Mukai S., Maruyama S. et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2675–2679. <https://doi.org/10.1111/dom.13421>.
21. Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R., Maezawa Y., Sakamoto K., Uchida D. et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1990–1995. <https://doi.org/10.1111/dom.13750>.

22. Takasu T, Takakura S. Protective effect of ipragliflozin on pancreatic islet cells in obese type 2 diabetic db/db mice. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(5):761–769. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-01007>.
23. Aronne LJ, Segal R.K. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res*. 2002;10(1 Suppl):14–21. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.184>.
24. Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ*. 2011;342:d1996. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1996>.
25. Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, Nagase I. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*. 2014;5(4):382–391. <https://doi.org/10.1111/jdi.12156>.
26. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1): 4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
27. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimental'naja i klinicheskaia gastroenterologija = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
28. Lomono R., Ortiz-Lopez C., Orsak B., Finch J., Webb A., Bril F. et al. Role of ethnicity in overweight and obese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(3):837–845. <https://doi.org/10.1002/hep.24483>.
29. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
30. Targher G., Lomono R., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):99–114. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.173>.
31. Mantovani A., Scorletti E., Mosca A., Alisi A., Byrne C.D., Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;115:154170. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154170>.
32. Doycheva I., Patel N., Peterson M., Loomba R. Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2013;27(3):293–300. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.008>.
33. Budd J., Cusi K. Role of agents for the treatment of diabetes in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep*. 2020;20:59. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01349-1>.
34. Sanyal A.J. NASH: A global health problem. *Hepatol Res*. 2011;41(7):670–674. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x>.
35. Jang H.R., Kang D., Sinn D.H., Gu S., Cho S.J., Lee J.E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: A cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4718. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23014-0>.
36. Medina J., Fernández-Salazar L.I., García-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2057–2066. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.2057>.
37. Xu L., Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018;7(2):121–128. <https://doi.org/10.1080/21623945.2017.1413516>.
38. Mavrogiannaki A.N., Migdalis I.N. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:450639. <https://doi.org/10.1155/2013/450639>.
39. Barb D., Portillo-Sanchez P., Cusi K. Pharmacological management of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1183–1195. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.04.004>.
40. Portillo-Sanchez P., Cusi K. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2:9. <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0027-7>.
41. Mantovani A., Byrne C.D., Scorletti E., Mantzoros C.S., Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):427–441. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.007>.
42. Cusi K. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions. *Liver Int*. 2020;40(Suppl. 1): 82–88. <https://doi.org/10.1111/liv.14350>.
43. Hsiang J.C., Wong V.W. SGLT2 Inhibitors in liver patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2168–2172.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.021>.
44. Dougherty J.A., Guirguis E., Thornby K.A. A systematic review of newer antidiabetic agents in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Pharmacother*. 2021;55(1):65–79. <https://doi.org/10.1177/1060028020935105>.
45. Pyper S.R., Viswakarma N., Yu S., Reddy J.K. PPARα: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nucl Recept Signal*. 2010;8:e002. <https://doi.org/10.1621/nrs.08002>.
46. Hong F., Xu P., Zhai Y. The opportunities and challenges of peroxisome proliferator-activated receptors ligands in clinical drug discovery and development. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2189. <https://doi.org/10.3390/ijms19082189>.
47. Yamane M., Matono T., Okano J.I., Nagahara R., Matsuki Y., Okamoto T. et al. Protective effects of ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Yonago Acta Med*. 2019;62(1):30–35. <https://doi.org/10.33160/yam.2019.03.005>.
48. Mantovani A., Petracca G., Csermely G., Beatrice G., Targher G. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites*. 2020;11(1):22. <https://doi.org/10.3390/metabo11010022>.
49. Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Endocr J*. 2021. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0765>.
50. Komiya C., Tsuchiya K., Shiba K., Miyachi Y., Furuke S., Shimazu N. et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151511>.
51. Honda Y., Imajo K., Kato T., Kessoku T., Ogawa Y., Tomono W. et al. The selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin has a therapeutic effect on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146337>.

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; napetunina@mail.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; milena.telnova@mail.ru

Кузина Ирина Александровна, старший лаборант кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; mia986@mail.ru

Information about the authors:

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; napetunina@mail.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; milena.telnova@mail.ru

Irina A. Kuzina, Senior Assistant of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; mia986@mail.ru

Современные возможности фармакологической коррекции гиперурикемии при ревматических заболеваниях: ведение сложных клинических случаев

Л.Е. Сивордова✉, ORCID: 0000-0002-0965-6060, seeword@mail.ru
Ю.В. Полякова, ORCID: 0000-0002-3022-4166, jpolyakova@yandex.ru
Е.В. Папичев, ORCID: 0000-0002-8799-2991, e_papichev@mail.ru
Ю.Р. Ахвердян, ORCID: 0000-0001-8010-6777, doctor_2001@mail.ru
Б.В. Заводовский, ORCID: 0000-0002-8864-9570, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76, к. 2

Резюме

Представлены клинические случаи ведения пациентов с низкой приверженностью лечению, страдающих ревматическими заболеваниями и нарушениями пуринового обмена.

Клинический случай 1. У первого пациента с запущенной формой подагры после приема 100 мг аллопуринола отмечалось развитие нежелательных явлений: першение в горле, изменение голоса, кашель, в связи с чем лечение было прекращено. Через шесть месяцев без терапии состояние ухудшилось, и в порядке самолечения пациент возобновил прием аллопуринола в дозе 300 мг в сутки, что ожидаемо повлекло за собой возобновление аллергической реакции и серьезное обострение подагрического артрита. С целью купирования непрерывных рецидивов артрита возникла необходимость назначения глюкокортикоидов. После стабилизации состояния был рекомендован постоянный прием фебуксостата с положительной клинико-лабораторной динамикой.

Клинический случай 2. У второго пациента с ревматоидным артритом (РА) на фоне высокой активности основного заболевания, имеющейся патологии почек и нерационального применения нестероидных противовоспалительных препаратов развились анальгетическая нефропатия, вторичная гиперурикемия и типичные подагрические приступы. Частые обострения артрита в итоге побудили пациента обратиться к ревматологу. Скорректированная терапия позволила снизить активность РА, достичь рекомендуемого уровня мочевой кислоты и снизить лекарственную нагрузку на почки практически с полной отменой НПВП. Таким образом, в современных условиях в резерве у ревматологов имеются все необходимые средства для фармакологической коррекции гиперурикемии даже в сложных клинических случаях. Фебуксостат является препаратом выбора для коррекции уровня мочевой кислоты при непереносимости аллопуринола, а также при развитии вторичной подагры на фоне почечной недостаточности. Кроме того, необходимо отметить, что эффективность лечения ревматических заболеваний в большей степени зависит от комплаентности пациентов. Для повышения степени приверженности терапии рекомендуется регулярное проведение школ пациентов.

Ключевые слова: нарушение пуринового обмена, гиперурикемия, подагра, ревматоидный артрит, анальгетическая нефропатия, фебуксостат, аллопуринол

Для цитирования: Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Современные возможности фармакологической коррекции гиперурикемии при ревматических заболеваниях. Ведение сложных клинических случаев. *Медицинский совет*. 2021;(12):313–319. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-313-319>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern facilities of pharmacological correction of hyperuricemia in rheumatic diseases: management of difficult clinical cases

Larissa E. Sivordova✉, ORCID: 0000-0002-0965-6060, seeword@mail.ru
Yuliya V. Polyakova, ORCID: 0000-0002-3022-4166, jpolyakova@yandex.ru
Eugene V. Papichev, ORCID: 0000-0002-8799-2991, e_papichev@mail.ru
Yuri R. Akhverdyan, ORCID: 0000-0001-8010-6777, doctor_2001@mail.ru
Boris V. Zavodovskii, ORCID: 0000-0002-8864-9570, pebma@mail.ru

Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

The article presents clinical cases of management of patients with low compliance with treatment, suffering from rheumatic diseases and disorders of purine metabolism.

Cases report 1. The first patient with advanced gout, after taking 100 mg of allopurinol, developed undesirable effects: sore throat, change in voice, cough, and therefore treatment was discontinued. After six months without therapy, the condition worsened and, in self-medication, the patient resumed taking allopurinol at a dose of 300 mg per day, which, as expected, resulted in a resumption of the allergic reaction and a serious exacerbation of gouty arthritis. In order to stop continuous relapses of arthritis, it became necessary to prescribe glucocorticoids. After stabilization of the state, constant administration of febucostat with positive clinical and laboratory dynamics was recommended.

Cases report 2. The second patient with rheumatoid arthritis (RA) developed analgesic nephropathy, secondary hyperuricemia, and typical gouty attacks in the background of high activity of the underlying disease, existing kidney pathology and inappropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Frequent exacerbations of arthritis prompted the patient to finally see a rheumatologist. The adjusted therapy made it possible to reduce RA activity, reach the recommended level of uric acid, and reduce the drug load on the kidneys with almost complete withdrawal of NSAIDs.

Thus, in modern conditions, rheumatologists have in reserve all the necessary means for the pharmacological correction of hyperuricemia, even in difficult clinical cases. Febucostat is the drug of choice for correcting uric acid levels in case of intolerance to allopurinol, as well as in the development of secondary gout against the background of renal failure. In addition, it should be noted that the effectiveness of the treatment of rheumatic diseases largely depends on the patient's compliance. To increase adherence to therapy, regular patient schools are recommended.

Keywords: disorders of purine metabolism, hyperuricemia, gout, rheumatoid arthritis, analgesic nephropathy, febucostat, allopurinol

For citation: Sivordova L.E., Polyakova Y.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavodovskii B.V. Modern facilities of pharmacological correction of hyperuricemia in rheumatic diseases. Management of difficult clinical cases. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):313–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-313-319>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Классическая литература дает нам множество примеров описания приступов подагры еще в дофармакологическую эпоху: «Подагра злая, скрючь седых вельмож...», – писал еще У. Шекспир. К сожалению, и в наше время пациентов, страдающих от этого заболевания, не становится меньше, несмотря на то что в настоящее время протоколы лечения гиперурикемии и подагры позволяют подобрать и скорректировать практически любые варианты течения подагрического артрита. Основными проблемами лечения остаются низкая приверженность к терапии вне приступов, отсутствие титрования дозы уратснижающего препарата в начале лечения, что провоцирует обострение артрита и отказ от базисной терапии, боязнь побочных эффектов аллопуринола.

На территории РФ зарегистрировано два уратснижающих препарата из группы ингибитора ксантиноксидазы. Пациентам с нормальной функцией почек в качестве препарата первой линии терапии рекомендуется назначение аллопуринола в исходно низкой дозе (50–100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели, что особенно важно для пациентов с почечной недостаточностью [1, 2]. Применение тактики постепенной эскалации дозы позволяет уменьшить риск кожных реакций и обострений артрита в первые месяцы терапии [3]. В случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантинокси-

дазы – фебуксостата [1, 2]. Фебуксостат может применяться у возрастных пациентов и больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, его эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола [4]. У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат чаще, чем аллопуринол, позволяет достигать целевого уровня МК [5, 6].

В статье рассматриваются два сложных клинических случая ведения больных подагрой с низкой приверженностью терапии, потребовавших назначения фебуксостата.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Р., 1956 г., страдает тяжелой формой инвалидизирующей подагры с высоким коморбидным риском (ИБС; кардиосклероз; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 функционального класса (ФК) 3, артериальная гипертензия (АГ) 3, риск 4; инсульт в анамнезе (2017)). Считает себя больным около 10 лет. Приступы подагрического артрита в дебюте заболевания редкие, сначала 1 раз в 2 года, быстро купировались инъекциями диклофенака. В последние 3 года стали чаще и продолжительнее. Около года назад хирургом по месту жительства был рекомендован прием аллопуринола 100 мг в сутки на длительный прием, внутримышечно введена суспензия бетаметазона (дипроспана) однократно. После инъекции обострения артрита не беспокоили. Через 1,5 месяца появились першение в горле, изменение голоса, кашель, чуть позже отечность лица, в связи с чем

препарат был отменен. Через 6 месяцев произошел рецидив острого артрита с последующими обострениями каждые 2–3 недели. Через 2 месяца непрерывных приступов артрита на фоне постоянного приема диклофенака пациент возобновил прием аллопуринола по 300 мг в день и записался на прием к ревматологу. При обследовании уровень МК составил 680 мкмоль/л, умеренно повышенные показатели СОЭ и СРБ, креатинин – 86 мкмоль/л. На второй неделе приема аллопуринола пациент отметил появление першения в горле. При осмотре отмечались наличие множественных тофусов обеих кистей, стоп, локтевых суставов, отечность, гипертермия и гиперемия правой кисти (рис. 1).

Учитывая наличие аллергической реакции в анамнезе и непрекращающиеся рецидивы артрита, аллопуринол было рекомендовано отменить. Кроме того, при назначении терапии необходимо было учесть, что у пациента в анамнезе в 2017 г. наблюдался ишемический инсульт в вертебро-базилярном бассейне с дизартрией, ИБС, кардиосклероз, ХСН 2, ФК 3, АГ 3, риск 4, в связи с чем он постоянно принимает лозартан, амлодипин, индапамид.

Инъекции диклофенака были заменены на напроксен 550 мг 2 раза в день после еды под контролем артериального давления и 20 мг омепразола 1 раз в день, рекомен-

довано соблюдение низкопуриновой диеты, исключение алкоголя, повторный осмотр через 2–3 недели. На следующий день у больного наступили резкое обострение суставного синдрома, выраженная отечность, боли в стопах, в течение 2–3 дней произошло вскрытие тофусов на пальцах обеих стоп, кисти, локтевого сустава. Внутримышечное введение суспензии дипроспана привело к кратковременному уменьшению болевого синдрома в течение суток. Учитывая невозможность увеличения дозировки нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), к терапии был добавлен колхицин в дозе 1,0 – также без особого эффекта.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2018 г. [1], не купируемый на амбулаторном этапе подагрический артрит с наличием сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ), является показанием к госпитализации в отделение ревматологии или терапии по месту жительства. Однако госпитализировать пациента не удалось в связи карантином в отделениях по коронавирусной инфекции и отказом в госпитализации по эпидпоказаниям. Было согласовано наблюдение пациента на дому фельдшером (пациент проживает в области) и назначено 20 мг метилпреднизолона. В течение двухнедельного приема 1100 мг напроксена, 1 мг колхицина и 20 мг метилпреднизолона удалось

● **Рисунок 1.** Обострение подагрического артрита после приема аллопуринола 300 мг в сутки

● **Figure 1.** Gouty arthritis exacerbation after taking allopurinol 300 mg per day



Тофусы в области локтевого сустава



Множественные тофусы кистей



Множественные тофусы стоп

- **Рисунок 2.** Состояние после купирования обострения подагрического артрита (через 2 недели терапии)
 ● **Figure 2.** Condition after gouty arthritis exacerbation resolution (after 2 weeks of therapy)



Заживление вскрывшихся
тофусов правой стопы

Заживление вскрывшихся
тофусов левой стопы

Заживление вскрывшихся тофусов кистей

достичь купирования острого болевого синдрома, постепенного заживления вскрывшихся тофусов (см. рис. 2), отменить НПВП и начать снижение глюкокортикоидов до полной отмены.

На фоне стабильного состояния без обострений подагрического артрита пациенту назначен фебуксостат (Аденурик (Berlin-Chemie, AG (Германия)) с 1/8 таблетки (10 мг) с постепенным титрованием дозировки до 80 мг в день. Наш опыт работы с данным препаратом, а также исследование 2017 г. Н. Yamanaka et al. [7] подтверждают, что ступенчатая терапия позволяет снизить риск обострения подагрического артрита.

Весь период увеличения дозировки фебуксостата пациент продолжал принимать колхицин по 0,5 мг, naproxen в дозировке 275 мг по потребности (отметил несколько приемов за месяц). Через месяц от приема фебуксостата в дозировке 80 мг выполнен лабораторный контроль: СОЭ, СРБ в пределах референсных значений, МК – 460 мкмоль/л, креатинин – 92 мкмоль/л. Рекомендовано увеличить дозировку фебуксостата до 120 мг в сутки, продолжить прием колхицина 0,5 мг в день до 3 месяцев. Контроль через 3 месяца: обострений подагрического артрита не отмечено, уровень МК крови – 311 мкмоль/л, креатинин – 84 мкмоль/л. Рекомендованы отмена колхицина, контроль МК и повторная консультация ревматолога через 3 месяца. Во время консультации планируется зафиксировать состояние пациента с помощью фотосъемки на фоне терапии фебуксостатом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Н., 1952 г., болен ревматоидным артритом более 15 лет в серопозитивной форме, недифференцированной в отношении антител к циклическому цитруллин-ированному пептиду, поздняя клиническая стадия, активность II (DAS28 – 4,1), ФК 3, рентгенстадия 3.

Длительное время нигде не наблюдался, базисная терапия не назначалась. Постоянно в течение многих лет принимает пироксикам 10–20 мг в сутки, на фоне обострения болевого синдрома периодически до 40 мг в день. В последние полгода отмечает изменение характера болевого синдрома: появились острые приступы боли в суставах кистей и стоп, сопровождающиеся выраженным покраснением мягких тканей и отеком, чего не отмечал ранее; как правило, отекает и сильно болит только одна кисть или стопа. Боли в стопах ранее не беспокоили. При осмотре отмечается значимая ульнарная девиация кистей, подвижность в лучезапястных суставах практически отсутствует, комбинированные контрактуры обоих локтевых суставов, умеренная отечность всей правой кисти. При обследовании выявлено повышение уровня креатинина до 146 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) – 42 мл/мин./1,73 м²), МК – 582.

Предварительный диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, поздняя клиническая стадия, активность II (DAS28 – 4,1), ФК 3, рентгенстадия 3; вторичная подагра (анальгетическая нефропатия (?)). Пациенту рекомендован отказ от НПВП, на период подбора терапии назначены 15 мг в день преднизолона и 20 мг в день омепразола, 15 мг в неделю метотрексата и 5 мг в неделю фолиевой кислоты и 40 мг в день фебуксостата (Аденурик (Berlin-Chemie, AG (Германия))). После дополнительного обследования и консультации нефролога – коррекция терапии. При повторном осмотре через месяц состояние стабильное без обострений, МК 420, креатинин – 128, СКФ – 49 мл/мин./1,73 м².

Окончательный диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, поздняя клиническая стадия, активность II (DAS 28 – 4,1), ФК 3, рентгенстадия 3; МКБ; хронический пиелонефрит, анальгетическая нефропатия (?); хроническая болезнь почек (ХБП) С3а (по классификации КДИГО); вторичная подагра. Рекомендовано продолжить базис-

ную терапию ревматоидного артрита метотрексатом с постепенной отменой преднизолона. Пациент продолжил обследование и лечение у нефролога, дозировка фебуксостата увеличена до 80 мг, через 2 месяца уровень МК – 380 мкмоль/л, креатинин – 130 мкмоль/л, повторных приступов подагрического артрита не отмечалось, потребность в НПВП минимальная (целекоксиб 100 мг по потребности), базисная терапия ревматоидного артрита 15 мг метотрексата в неделю.

Необходимо отметить, что в обоих клинических случаях не были достигнуты рекомендуемые уровни МК в 300 и 360 мкмоль/л. Но наблюдение за пациентами продолжается, имеются стойкий клинический эффект и положительная лабораторная динамика всех показателей. Согласно исследованию 2020 г. НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой эффективно и безопасно применять фебуксостат в дозе 240 мг в сутки, что превышает максимально рекомендованную суточную дозу [6, 8]. Так как полученные результаты близки к целевым, мы решили продолжить наблюдение за пациентами, при необходимости дозировка фебуксостата может быть скорректирована. Уратснижающая терапия рекомендуется для достижения нормоурикемии и поддержания уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (< 360 мкмоль/л), у больных с тяжелой тофусной подагрой поддержание сывороточного уровня мочевой кислоты < 300 мкмоль/л. Не рекомендуется длительное (в течение нескольких лет) поддержание сывороточного уровня МК ниже 180 мкмоль/л. При очень низком уровне МК в сыворотке крови увеличивается риск некоторых заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, бокового амиотрофического склероза) [4, 8].

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве клинических случаев коррекция гиперурикемии и лечение подагры не представляют особых проблем. Отсутствие клинического эффекта чаще связано с нарушением рекомендованных схем начала уратснижающей терапии и развитием побочных эффектов именно на старте лечения. Второй причиной неудач в терапии является опасение пациентов вредного влияния уратснижающих препаратов на организм. Пациентам с нормальной функцией почек в качестве препарата первой линии уратснижающей терапии рекомендовано назначение аллопуринола в исходно низкой дозе (50–100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели. Применение тактики постепенной эскалации дозы позволяет уменьшить риск кожных реакций и обострений артрита в первые месяцы терапии [1, 2]. В случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат) [4, 7, 8]. Непереносимость аллопуринола встречается достаточно редко, и такой случай продемонстрирован на первом клиническом примере. В связи с более быстрым снижением уровня МК на фоне назначения фебуксостата мы

начали терапию с малых доз (10 мг), так как у пациента уже был неудачный опыт начала уратснижающей терапии. По нашим наблюдениям обострение подагрического артрита на фоне нарушения рекомендованных правил инициации уратснижающей терапии может отодвигать базисную терапию подагры не несколько лет, как и аллергические реакции на аллопуринол. Считаем, что уже при первой беседе с пациентом необходимо обозначать возможные проблемы при назначении аллопуринола и фебуксостата.

Несмотря на то что аллопуринол относится к препаратам первой линии, если пациент опасается побочных эффектов, фебуксостат может быть сразу предложен для уратснижающей терапии. Иногда пациенты, особенно мужчины, составляющие основной контингент больных подагрой, считают, что более дорогой препарат будет и более безопасным. Необходимо помнить, что на фоне применения фебуксостата, вероятно, из-за более быстрого снижения уровня МК, риск обострения приступов подагры также велик, как и при назначении аллопуринола, а аллергические реакции при назначении фебуксостата встречаются исключительно редко [4, 9, 10].

Фебуксостат может применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, его эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень мочевой кислоты при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола. У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат чаще, чем аллопуринол, позволяет достигать целевого уровня мочевой кислоты [1, 2, 6]. Возраст является предрасполагающим фактором развития ХБП, а в сочетании с другими иницирующими факторами многократно повышает вероятность прогрессирования ХБП [4].

Во втором клиническом примере представлена история болезни пациента 68 лет с длительным анамнезом аутоиммунного заболевания (ревматоидный артрит) без должной базисной терапии и с постоянным приемом неселективного НПВП с длительным периодом полувыведения. Одновременно у пациента имелись МКБ и вторичный пиелонефрит, усугублявшие неблагоприятное воздействие НПВП на почки. Снижение функции почек привело к развитию гиперурикемии и сочетанию ревматоидного артрита с вторичной подагрой, что побудило пациента обратиться за медицинской помощью. При развитии подагры на фоне ХБП задача по достижению целевых уровней МК усложняется, но не является безуспешной. Фебуксостат может применяться у пациентов с подагрой и ХБП в дозах 80 и 120 мг в сутки без коррекции в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывает наш опыт работы с пациентами, страдающими подагрическим артритом, при возникновении обострений на фоне инициации терапии больные часто прекращают лечение уратснижающими препаратами или не начинают его вовсе, считая, что НПВП хоро-

шо купируют воспаление суставов на фоне нарушений пуринового обмена. При развитии повторяющихся или практически непрерывных рецидивов со множественными крупными тофусами, значительно снижающими качество жизни, пациент в большинстве случаев все же обращается к ревматологу. Работа с такими больными требует особенно тщательного разъяснения причин развития болезни и подходов к лечению на различных стадиях течения заболевания. При понимании механизмов развития подагры и подагрического артрита принятие факта, что лечение будет долгим с постепенным выходом из череды обострений по мере нормализации обмена веществ, приверженность к терапии значительно повышается.

Несомненным преимуществом фебуксостата является более быстрое достижение целевого уровня МК, чем при использовании аллопуринола за счет влияния

на окисленные и восстановленные формы ксантиноксидазы [3], селективное влияние на ксантиноксидазу [3], что значительно повышает эффективность гипоурикемического действия и снижает риск побочных реакций. У пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности и чаще, чем аллопуринол, позволяет достигать целевого уровня МК [1, 2, 3, 6].

Таким образом, как показал наш опыт на примере представленных клинических случаев, рациональная фармакотерапия сопутствующих заболеваний позволяет свести к минимуму неблагоприятное воздействие на почки лекарственных препаратов и скорректировать имеющиеся нарушения обмена МК.

Поступила / Received 13.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2021

Принята в печать / Accepted 09.02.2021

Список литературы

1. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Ильиных Е.В., Марусенко И.М., Чичасова Н.В., Якупова С.П. *Подагра: клинические рекомендации*. М.; 2018. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/>.
2. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barsukova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 Updated EULAR Evidence-Based Recommendations for the Management of Gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
3. Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике. *Современная ревматология*. 2017;11(4):83–88. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-83-88>.
4. Mizuno T., Hayashi T., Hikosaka S., Shimabukuro Y., Murase M., Takahashi K. et al. Efficacy and Safety of Febuxostat in Elderly Female Patients. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1489–1493. <https://doi.org/10.2147/CIA.S70855>.
5. Елисеев М.С., Шайхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. *Современная ревматология*. 2017;11(3):81–84. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-81-84>.
6. Новикова А.М., Елисеев М.С. Терапия подагры при сниженной функции почек. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(13):24–29. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-13-24-29>.
7. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y., Kim H., Inoue K., Sugimoto M. et al. Stepwise Dose Increase of Febuxostat is Comparable with Colchicines Prophylaxis for the Prevention of Gout Flares during the Initial Phase of Urate-Lowering Therapy: Results from FORTUNE-1, A Prospective, Multicentre Randomised Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;77:270–276. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211574>.
8. Елисеев М.С. Подагра. В кн.: Насонов Е.Л. (ред.) *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017, с. 253–264.
9. Шупина М.И., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Современные возможности терапии подагры. *Лечащий врач*. 2017;10:81–86. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436819>.
10. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R., Khanna D., Kopicko J., Bhakta N. et al. Lesinurad, A Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination with Febuxostat, in Patients with Tophaceous Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1903–1913. <https://doi.org/10.1002/art.40159>.

References

1. Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Ilyin E.V., Marusenko I.M., Chichasova N.V., Yakupova S.P. *Gout: Clinical Guidelines*. Moscow; 2018. (In Russ.) <https://legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/>.
2. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barsukova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 Updated EULAR Evidence-Based Recommendations for the Management of Gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
3. Ilyin E.V., Vladimirov S.A., Eliseev M.S. Febuxostat in the Therapy of Gout: From Theory to Practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):83–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-83-88>.
4. Mizuno T., Hayashi T., Hikosaka S., Shimabukuro Y., Murase M., Takahashi K. et al. Efficacy and Safety of Febuxostat in Elderly Female Patients. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1489–1493. <https://doi.org/10.2147/CIA.S70855>.
5. Eliseev M.S., Shaykhetova R.U. Experience with Febuxostat in a Patient with Severe Disabling Gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):81–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-81-84>.
6. Novikova A.M., Eliseev M.S. Treatment of Gout with Reduced Kidney Function. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(13):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-13-24-29>.
7. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y., Kim H., Inoue K., Sugimoto M. et al. Stepwise Dose Increase of Febuxostat is Comparable with Colchicines Prophylaxis for the Prevention of Gout Flares during the Initial Phase of Urate-Lowering Therapy: Results from FORTUNE-1, A Prospective, Multicentre Randomised Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;77:270–276. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211574>.
8. Eliseev M.S. Gout. In: Nasonov E.L. (ed.) *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017, pp. 253–264. (In Russ.)
9. Shupina M.I., Nechaeva G.I., Loginova E.N. Modern Possibilities of Gout Therapy. *Lechaschi Vrach Journal*. 2017;10:81–86. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436819>.
10. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R., Khanna D., Kopicko J., Bhakta N. et al. Lesinurad, A Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination with Febuxostat, in Patients with Tophaceous Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1903–1913. <https://doi.org/10.1002/art.40159>.

Информация об авторах:

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76, к. 2; seeword@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76, к. 2; jpolyakova@yandex.ru

Папичев Евгений Васильевич, младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76, к. 2; e_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76, к. 2; doctor_2001@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76, к. 2; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, Junior Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; e_papichev@mail.ru

Yuri R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavodovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru

Менопаузальный остеопороз в практике врача-гинеколога

И.В. Кузнецова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5541-3767, ms.smith.ivk@gmail.com

Р.А. Чилова², ORCID: 0000-0001-6331-3109, rtchilova@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

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

Резюме

Остеопороз представляет серьезную проблему здравоохранения ввиду повышения риска низкотравматичных переломов, существенно снижающих качество жизни, сокращающих ее продолжительность и лежащих тяжелым бременем как на социальное окружение пациентов, так и на общество в целом. Предотвращение остеопоротических переломов невозможно без ранней диагностики снижения минеральной плотности кости у лиц, входящих в группу риска. К сожалению, программа диспансеризации в популяции риска остеопороза не выполняется в реальной практике, и одним из вариантов решения этой задачи предлагается привлечение врачей разных специальностей к осуществлению профилактики и терапии этого заболевания. Поскольку риск остеопороза ассоциирован с возрастом и у женщин с эстрогенным дефицитом, врач-гинеколог может и должен брать на себя ответственность за формирование групп риска, наблюдение и своевременные рекомендации профилактических и лечебных мероприятий. Возможности врача-гинеколога не следует ограничивать исключительно рекомендациями по коррекции образа жизни и назначением менопаузальной гормональной терапии. Антирезорбтивные средства первой линии терапии остеопороза также могут входить в арсенал лечебных средств гинеколога. Среди них наиболее часто используются бисфосфонаты, обладающие хорошим профилем эффективности и безопасности при долговременном приеме. Оральный прием бисфосфонатов, однако, связан с низкой приверженностью лечению ввиду побочных реакций и необходимостью строгого соблюдения правил приема. Внутривенное введение бисфосфонатов, напротив, повышает комплаенс и позволяет обеспечить оптимальный результат терапии. Одной из возможностей применения парентеральной терапии бисфосфонатами в практике гинеколога является ибандронат, предназначенный для внутривенного струйного введения в режиме один раз в три недели на протяжении 5 лет.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, менопауза, факторы риска, бисфосфонаты, ибандронат

Для цитирования: Кузнецова И.В., Чилова Р.А. Менопаузальный остеопороз в практике врача-гинеколога. *Медицинский совет*. 2021;(12):320–331. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-320-331>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Menopausal osteoporosis in the practice of a gynecologist

Irina V. Kuznetsova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5541-3767, ms.smith.ivk@gmail.com

Raisa A. Chilova², ORCID: 0000-0001-6331-3109, rtchilova@gmail.com

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

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

Abstract

Osteoporosis represents a great healthcare challenge due to an increased risk of fragility fractures that significantly decreases quality of life, shortens life expectancy, and looms as an onerous burden on both the social environment of patients and society as a whole. Osteoporotic fractures can't be prevented without early diagnosis of low bone mineral density in people at risk. Unfortunately, the population at risk of osteoporosis is not covered by the periodic health examination program in real practice, and involving doctors of different specialties in the prevention and treatment of this disease is one of the options for addressing the challenge. As the risk of osteoporosis is associated with age and estrogen deficiency in women, the gynecologist can and should assume responsibility for the formation of risk groups, monitoring and timely recommendations on preventive and therapeutic actions. The gynecologist's possibilities should not be reduced solely to recommendations for correcting lifestyle and prescribing menopausal hormone therapy. Antiresorptive agents of the first-line osteoporosis therapy may also be included in the gynecologist's drug arsenal. Among them are the most commonly used bisphosphonates that are characterized by a good efficacy and safety profile during the long-term use. However, oral administration of bisphosphonates is associated with low compliance due to adverse reactions and the need for strict observance of the rules for their administration. In contrast, intravenous administration of bisphosphonates improves compliance and allows to ensure the optimal treatment outcome. Ibandronate

intended for intravenous bolus administration once every three weeks for 5 years is one of the possibilities of using parenteral bisphosphonate therapy in the practice of gynecology.

Keywords: osteoporosis, osteoporotic fractures, menopause, risk factors, bisphosphonates, ibandronate

For citation: Kuznetsova I.V., Chilova R.A. Menopausal osteoporosis in the practice of a gynecologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):320–331. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-320-331>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме¹ [1], – является самым распространенным заболеванием костей. В то же время остеопороз относится к одной из самых частых болезней стареющей популяции с распространенностью у женщин в постменопаузе от 13–18 до 30% [2–5].

Социальное и медицинское значение проблемы остеопороза обусловлено не столько самим заболеванием, сколько его осложнениями – остеопоротическими переломами, которые повышают заболеваемость и смертность женщин и мужчин, ограничивают активность, делают невозможным независимое существование и серьезно ухудшают качество жизни. Остеопоротические переломы связаны с низкой костной массой, и их частота возрастает после 50 лет [3]. Они происходят в результате механического воздействия, которое не может вызвать перелома здоровой кости, такого как падение на плоскости с высоты собственного роста, смена положения тела, поднятие небольшого груза и пр. Остеопоротические переломы являются существенным социальным бременем, поскольку требуют больших материальных затрат на лечение, сопутствующего долгосрочного ухода за больными, а последствия переломов тяжелы не только для пациентов, но и для их окружения [4–7]: от 12 до 40% больных умирают в течение первого года после перелома шейки бедра [2], около 25% становятся инвалидами.

При всей очевидности проблемы остеопоротических переломов и несмотря на неоднократные призывы к проведению мероприятий по их профилактике более 57% женщин группы высокого риска не получают соответствующего лечения [5], и в последние годы наблюдается тенденция к ухудшению ситуации, в т. ч. к снижению частоты назначения врачами антирезорбтивной терапии [8]. Изменить положение дел можно только развитием широкой диспансеризации населения с выделением групп риска, нуждающихся в диагностике остеопороза, и привлечением к этому направлению работы врачей

разных специальностей. Поскольку гинеколог является одним из самых посещаемых специалистов целевым контингентом женщин, врачи-гинекологи обязаны принимать участие в диагностике, профилактике и терапии остеопороза.

ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

Вероятность переломов растет в прямой зависимости от возраста и степени снижения минеральной плотности кости (МПК), которая обычно устанавливается на основании результатов инструментальной диагностики с помощью измерения неинвазивным методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Помимо ДРА, часто называемой золотым стандартом диагностики остеопороза, применяют количественное ультразвуковое исследование костей, количественную компьютерную томографию и различные радиографические техники [9], но оценка результатов этих исследований выходит за рамки компетенций гинеколога.

Диагностика менопаузального остеопороза базируется на Т-критерии для МПК, представляющего собой стандартное отклонение от среднего значения МПК молодых здоровых лиц. Остеопороз определяется по снижению Т-критерия до $-2,5$ SD и менее при измерении в шейке бедра и (или) поясничном отделе позвоночника [1, 2]. Однако снижение МПК даже в сочетании с возрастным фактором не детерминирует остеопоротические переломы [10]. С другой стороны, патологические переломы могут возникать у лиц с Т-критерием, соответствующим остеопении. Это актуализирует оценку клинических факторов риска для расчета вероятности осложнений остеопороза.

Традиционно клиническими факторами риска у женщин считаются: принадлежность к европеоидной или азиатской расе, возраст старше 65 лет, низкий индекс массы тела (ИМТ), остеопоротические переломы в личном или семейном анамнезах, длительное лечение глюкокортикоидами, курение, злоупотребление алкоголем, ревматоидный артрит, преждевременная недостаточность яичников, ранняя хирургическая менопауза, гипогонадотропный гипогонадизм, воспалительные заболевания

¹ Kanis J.A., WHO Scientific Group. *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level. Technical Report*. University of Sheffield; 2007. 339 p. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/FRAx/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.

кишечника, диабет, гипертиреоз, хроническое обструктивное заболевание легких, ВИЧ-инфекция² [11].

Далеко не все факторы риска упомянуты в этой панели. Например, низкое и высокое весовые соотношения вносят практически равный вклад в риск возникновения патологических переломов. Но если ассоциация низкой массы тела и остеопороза ясна, то связь ожирения и увеличения вероятности переломов не столь очевидна. Однако согласно данным метаанализа отношение рисков (HR) низкотравматичных переломов у женщин с ожирением составляет 1,16 (95% доверительный интервал (CI): 1,09–1,23) [12], а нарушения углеводного обмена с исходом в сахарный диабет 2-го типа с недавнего времени рассматриваются как независимый фактор риска переломов [13].

Из экзогенных факторов риска особое внимание уделяется питанию, особенно адекватному поступлению кальция. В экспериментальных и клинических исследованиях признаки рахита и остеомалации устранялись, когда диетическими [14] или генетическими [15–17] средствами достигалась достаточная абсорбция кальция.

Кальциевый гомеостаз и опосредованно накопление и сохранение костной массы обеспечивают паратиреоидный гормон (ПТГ) [18] и гормон D [19]. Повышение секреции ПТГ при гиперпаратиреозе сопровождается гиперкальциемией и потерей кальция из костей, что увеличивает риск остеопороза. Гормон D участвует в костном метаболизме через регуляцию абсорбции кальция в кишечнике и фосфатного гомеостаза. Помимо этого, кальцитриол контролирует коллагеновую матрицу костей, определяя качество костной ткани [20]. Дефицит витамина D приводит к нарушению кальциевого обмена, повышая риск остеопороза и патологических переломов.

Нарушение активности кальций-связывающих белков при нарушении кальциево-фосфорного гомеостаза ассоциировано с гипертонией, атеросклерозом, дисплазией соединительной ткани, диабетом, нарушением функции почек, дисфункцией щитовидной и паращитовидных желез. Поэтому многие из перечисленных заболеваний прямо или опосредованно связаны с риском остеопороза. Например, субклинический гипертиреоз увеличивает риск основных остеопоротических переломов, возрастающий с увеличением продолжительности заболевания. После среднего периода наблюдения 7,5 лет 13,5% женщин с низким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) имеют хотя бы один остеопоротический перелом по сравнению с 6,9% женщин, имеющих концентрацию ТТГ в пределах референсных значений [21].

Некоторые факторы риска не имеют прямого отношения к потере МПК, но ассоциированы с увеличением риска переломов. К примеру, дневная сонливость, сопровождающая расстройство ночного сна, приводит к нарушениям моторики, дискоординации движений, повышению риска падений и, как результат, переломам у лиц с остеопорозом.

Одним из важнейших факторов риска остеопороза у женщин является прекращение овариальной функции. Потеря МПК четко коррелирует с длительностью менопаузы: скорость снижения МПК в постменопаузе составляет 1–2% в год, и к 80 годам женщины теряют половину массы кости. Очевидно, что этот процесс имеет прямую и опосредованную связь с эстрогенным дефицитом.

Воздействие эстрогенов на ткани реализуется через рецепторы на остеocyтах, остеокластах, трабекулярных активных и неактивных остеобластах, костных эндотелиальных клетках [22]. Эстрадиол регулирует активность цитокинов, участвующих в процессах резорбции кости (интерлейкины 1 и 6 (IL-1 и IL-6), TNF- α), синтез кальцитонина, эффекты ПТГ и кальцитриола, всасывание кальция в кишечнике, его реабсорбцию в почках. В целом эстрогены представляют собой один из факторов сохранения баланса формирования и разрушения кости.

Роль эстрогенного дефицита в повышении риска низкотравматичных переломов тем более очевидна, что самые частые жалобы, предъявляемые на приеме у гинеколога женщиной перименопаузального возраста – вазомоторные симптомы климактерического синдрома – сопряжены с двукратным повышением частоты переломов у женщин, не принимающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ) [23]. Было также продемонстрировано, что женщины с интенсивными вазомоторными симптомами достоверно чаще ($p < 0,001$) имели остеопороз по сравнению со своими сверстницами, которые не страдали от климактерического синдрома или сообщали о его легких проявлениях [24].

Причины ассоциации остеопороза и патологической менопаузы до конца не ясны, поскольку подтвердить прямую связь между приливами жара и редукцией МПК не удалось [25, 26]. Поэтому приливы рассматриваются не столько как факторы, сколько как маркеры повышенного риска патологических переломов, обусловленного эстрогенным дефицитом, и служат напоминанием гинекологу о необходимости инициировать обследование на предмет остеопороза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз относят к «молчаливым» заболеваниям, в течение долгого времени не причиняющим никаких неудобств пациентам. Первые симптомы могут сигнализировать об осложнениях – низкотравматичных переломах бедренной кости, позвоночника, плечевой кости, костей таза или запястья [27, 28]. Гинеколог должен быть внимателен к таким жалобам, как боль в спине, пояснице, конечностях и суставах, чувство тяжести между лопатками, ощущение усталости, слабости спины, необходимость многократного отдыха в положении лежа в течение дня, а при осмотре и опросе обращать внимание на нарушение походки, уменьшение роста, деформацию фигуры. Состояние кожи и ее придатков, слизистых оболочек, суставных поверхностей и связочного аппарата определяется особенностями метаболизма коллагена, что на пря-

² NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. *The Surgeon General's report on bone health and osteoporosis: what it means to you.* 2015. Available at: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/SGR/surgeon-generals-report>.

мую относится и к костной ткани. Поэтому судить о риске остеопороза можно косвенно по таким симптомам, как сухость кожи и слизистых оболочек, морщины, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос, генитоуринарные симптомы [29–31].

Скудная и поздняя симптоматика остеопороза обуславливает необходимость оценки МПК до появления каких-либо жалоб. ДРА является золотым стандартом диагностики и может быть рекомендована любым врачом, в т. ч. гинекологом. Для расчета индивидуальной вероятности перелома шейки бедра и других больших остеопоротических переломов в течение ближайших 10 лет был создан алгоритм FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)³ [2, 32]. При расчете риска учитываются такие параметры, как возраст, расовая принадлежность, употребление алкоголя, пол, индекс массы тела, история курения, личный или семейный анамнезы переломов, использование глюкокортикоидов, вторичный остеопороз, ревматоидный артрит и значение МПК шейки бедра⁴. Если результаты расчета попадают в зону выше верхнего порога вмешательства, возможно установление диагноза «M81.8 – вероятный остеопороз» и назначение фармакотерапии без дополнительного обследования [1]. Пациентов с вероятностью переломов между нижним и верхним порогами вмешательства следует направлять на ДРА для подсчета степени отклонения показателя МПК от среднего значения пиковой костной массы в проксимальном отделе бедренной кости и поясничном отделе позвоночного столба. В обследовании и расчете риска не нуждаются пациенты, уже перенесшие низкотравматичный перелом – диагноз тяжелого остеопороза в таких случаях выставляется клинически⁵.

Алгоритм FRAX имеет ряд ограничений. Он не валидирован для использования показателей МПК бедренной кости в целом, а также поясничного отдела позвоночника, для этнических меньшинств, для пациентов, получающих лечение, для возрастных групп младше 40 и старше 90 лет. Он включает не все факторы риска остеопоротических переломов, например, историю падений. Тем не менее этот алгоритм предоставляет хороший инструмент для решения вопроса о необходимости терапии и может быть использован врачом любой специальности, в т. ч. гинекологом [2].

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Пациенты с остеопорозом должны получить от врача совет по нелекарственным интервенциям, способным улучшить прогноз течения заболевания. Прежде всего эти вмешательства включают адекватный прием кальция и витамина D, упражнения с нагрузкой, прекращение курения, ограничение потребления алкоголя

и кофеина, применение техник, предохраняющих от падений [1, 2].

Физические упражнения с нагрузкой на скелет способствуют сохранению МПК и снижают риск падений [33, 34]. Нагрузку на позвоночник и проксимальные отделы бедренных костей обеспечивает ходьба, а тренировку рук – подъем тяжестей. Повышение мышечной силы и улучшение баланса могут предохранить от падений и одновременно стимулировать образование кости, сохраняя таким образом ее плотность.

На протяжении всей жизни рациональное питание, в состав которого входят такие ключевые для костной ткани компоненты, как кальций, магний, витамин D и белок, вносит большой вклад в сохранение здоровья костей и редуцирует риск переломов в зрелом и пожилом возрастах [27, 35, 36]. Диетические источники кальция предпочтительны, и пищевые добавки рекомендуются только тем женщинам, которые не получают достаточное количество кальция с пищей, но имеют высокий риск остеопороза [27, 37]. Оптимальная дотация кальция составляет 800–1 200 мг вместе с витамином D в дозе 800 МЕ [37]. Пищевые добавки кальция и витамина D в суточных дозах 500–1 200 мг и 400–800 мг соответственно обычно назначаются пациентам, получающим медикаментозную терапию остеопороза, поскольку большинство рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтвердивших эффективность лекарственных интервенций, основывались на их применении совместно с добавками кальция и витамина D [38].

Дотация кальция и витамина D может снижать вторичный гипопаратиреоз и редуцировать риск переломов проксимального отдела бедренной кости, особенно среди пожилых людей, живущих в домах престарелых [39]. В метаанализе шести исследований было показано снижение риска бедренных переломов: 0,61 (95% CI: 0,46–0,62) при использовании добавок кальция и витамина D [39]. Однако в более позднем метаанализе, включившем семь исследований (три из них присутствовали в предшествующем метаанализе), не было обнаружено редукиции риска переломов в популяции пожилых лиц, получающих кальций, витамин D или их комбинацию [40]. Противоречивые мнения о дотации кальция без поддержки витамином D дополняются метаанализом, согласно результатам которого применение минерала связано с повышением риска инфаркта миокарда примерно на 30% [41]. Поскольку кардиоваскулярные события редко являются предметом первичного интереса в исследованиях по терапии остеопороза, оценить реальную ассоциацию добавок кальция и сердечно-сосудистых заболеваний сложно [42].

В целом актуальные клинические рекомендации делают следующие выводы о дотации кальция и витамином D [1, 2].

1. Добавки кальция и витамина D могут приводить к умеренной редукиции риска переломов, хотя вмешательства на популяционном уровне не подтвердили эффективности этой стратегии.

³ FRAX® Fracture Risk Assessment Tool. Calculation Tool. Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9>.

⁴ FRAX® Fracture Risk Assessment Tool. Calculation Tool. Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9>.

⁵ WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. Summary Meeting Report. Brussels, Belgium, 5–7 May 2004. Available at: <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.

2. Добавки кальция без витамина D не снижают риск переломов.
3. Побочные эффекты добавок кальция связаны с образованием камней в почках и с желудочно-кишечными симптомами.
4. Добавки витамина D скорее, чем кальция, могут редуцировать риск падений.
5. Свидетельства о повышении кардиоваскулярного риска вследствие приема добавок кальция не убедительны.
6. Дотация кальция и витамина D рекомендована лицам с высоким риском недостаточности этих микронутриентов и пациентам, получающим терапию остеопороза [38].

Такой подход к дотации кальция и витамина D признан целесообразным и экономически эффективным [43].

Дотация одного витамина D может редуцировать риск переломов и падений при обеспечении его поступления в суточной дозе не менее 700 МЕ [44]. В случаях установленного дефицита витамина D его доза повышается, но при нормальных значениях 25(OH)D избыточного употребления витамина D надо избегать из-за увеличения риска падений и переломов бедренной кости [45]. Верхний предел дозы витамина D, обеспечивающей снижение риска падений, может оказаться ниже предложенного ранее [46].

Снижение калорийности питания считается правильной стратегией у женщин в постменопаузе, поскольку с возрастом уменьшается расход энергии. Но параллельная редукция потребления белковой пищи может привести к нарушению функций нескольких органных систем, в т. ч. скелетной мускулатуры и костей. Достаточное поступление протеина в организм необходимо не только для поддержания опорно-двигательной системы, но и с целью снижения риска осложнений после остеопоротических переломов [12, 47].

Молочные продукты являются хорошим источником кальция и белка (1 л молока содержит 32 г протеина и 1 200 мг кальция). Производные молока, особенно обогащенные кальцием и витамином D, уменьшают уровни циркулирующего ПТГ, повышают инсулиноподобный фактор роста I и снижают маркеры костной резорбции [47, 48]. У стареющих женщин и мужчин более высокие уровни потребления молока и молочных продуктов связаны со снижением риска переломов бедренной кости [49].

Особенно полезны ферментированные продукты, такие как йогурт и сыр, поскольку содержание полезных веществ в них больше, чем в аналогичном объеме молока [50], а негативные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с лактазной недостаточностью, практически не встречаются. Не стоит забывать и о том, что ферментированные продукты поддерживают нормальное функционирование микрофлоры кишечника [51], что крайне важно в контексте хорошего усвоения кальция и витамина D.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Целью фармакотерапии остеопороза является снижение риска патологических переломов [52]. Действие пре-

паратов для лечения остеопороза направлено на угнетение костной резорбции и (или) стимуляцию костеобразования [1, 2, 4, 53, 54]. Антирезорбтивные средства, к которым относятся бисфосфонаты, ингибитор рецептора активатора лиганда ядерного фактора каппа-B (RANKL) деносуаб, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), эстрогены, кальцитонин, снижают скорость костной резорбции, в то время как анаболическая терапия (аналог ПТГ терипартид) стимулирует образование кости. Рекомендованная длительность терапии в большинстве случаев составляет 5 лет [55].

Инициация терапии рекомендуется для следующего контингента: 1) пациенты с остеопенией и наличием перелома бедренной кости или позвоночника в анамнезе; 2) пациенты с Т-критерием $-2,5$ или ниже в поясничном отделе спины, шейки бедра или бедренной кости, или 33% потери МПК лучевой кости, несмотря на отсутствие перелома; 3) пациенты с Т-критерием между $-1,0$ и $-2,5$, если 10-летняя вероятность большого остеопоротического перелома, подсчитанная с использованием алгоритма FRAX, превышает 20% или вероятность перелома бедра превышает 3% [4, 27]. В лечении также нуждаются пациенты с остеопенией, получающие глюкокортикоиды.

Наиболее используемым методом антирезорбтивной терапии I линии являются бисфосфонаты [1, 2, 4] – стабильные аналоги пирофосфата, имеющие сильное сродство к апатитам кости. Подавляя активность остеокластов, бисфосфонаты снижают интенсивность костного ремоделирования и увеличивают костную массу [56]. Применение бисфосфонатов приводит к редукции частоты переломов позвонков и внепозвоночных переломов на 40–70 и 30–34% соответственно [1, 2]. Терапия бисфосфонатами, инициированная после низкотравматичного перелома, снижает риск повторных переломов у пациентов с тяжелым остеопорозом (HR 1,41; 95% CI 1,32–1,51) [57] и риск смертности (HR 0,43; 95% CI: 0,36–0,52, $p < 0,0001$) через 1 год [57].

Бисфосфонаты доступны в различных лекарственных формах. Алендронат, ризедронат и ибандронат выпускаются в таблетках для орального приема. Золендроновая кислота и ибандронат используются в виде раствора для внутривенного введения. В зависимости от фармакологических характеристик препарата режим применения может варьироваться от одного раза в неделю до одного раза в год.

Алендронат и ризедронат принимаются раз в неделю. Их использование приводит к снижению риска перелома бедренной кости на 34% и смертности на 12% [58]. Ибандронат для орального приема может назначаться раз в месяц, его применение снижает риск вертебральных переломов на 50–60%, его безопасность и эффективность были подтверждены в исследованиях среди женщин с менопаузальным остеопорозом, получавших препарат на протяжении 5 лет [59].

Внутривенное введение ибандроната в дозе 3 мг каждые 3 мес. является хорошей альтернативой оральному приему. После пятилетней терапии стойкое повы-

шение МПК в поясничном отделе позвоночника составило 8,1% (95% CI: 7,2–8,9) при хорошей переносимости у женщин с менопаузальным остеопорозом [60]. Ежегодная кумулятивная доза ибандроната, равная или превышающая 10,8 мг, связана с достоверной отсрочкой возникновения переломов позвоночника и непозвоночных клинических переломов по сравнению с плацебо ($p = 0,005$) [61, 62]. Применение золендроновой кислоты в виде внутривенного введения 5 мг раз в год на протяжении трех и более лет (максимально до 9 лет) демонстрирует снижение частоты вертебральных переломов на 70% и переломов бедренной кости на 40% [63]. В целом использование бисфосфонатов для внутривенного введения имеет перед оральным приемом ряд преимуществ, связанных с хорошей переносимостью и большей приверженностью терапии.

Оральные бисфосфонаты следует принимать натощак, за 30 мин до еды или приема других лекарств (60 мин – для ибандроната), запивая стаканом воды. Пациентам следует оставаться в вертикальном положении не менее получаса после приема препарата для снижения риска побочных эффектов со стороны верхних отделов органов пищеварения. Эти побочные эффекты являются довольно частыми: например, использование алендроната и ризедроната связано с легкими желудочно-кишечными расстройствами в 58% случаев и реже с эрозивным эзофагитом [59].

Нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта лишены внутривенные бисфосфонаты, но к их побочным эффектам относится транзиторная острофазная реакция с лихорадкой и мышечной болью [64]. Острофазная реакция купируется применением нестероидных противовоспалительных средств или жаропонижающими препаратами и не несет в себе угрозу для здоровья. Более того, использование бисфосфонатов связано с достоверным снижением смертности в течение первой недели лечения (HR 0,85; 95% CI: 0,79–0,91), что свидетельствует о возможном раннем положительном эффекте терапии [65].

Другие осложнения терапии бисфосфонатами (остеонекроз челюсти у пациентов, подвергающихся стоматологическим процедурам, и атипичный перелом бедренной кости) наблюдаются крайне редко и только при длительном, до 10 и более лет, непрерывном курсе лечения [54, 56, 66]. Соотношение пользы/риска терапии бисфосфонатами оптимально при продолжительности лечения в течение 3–5 лет в зависимости от лекарственной формы. После завершения курсового лечения эффект бисфосфонатов сохраняется продолжительное время, что позволяет осуществлять лекарственные каникулы с возобновлением терапии у пациентов с высоким риском переломов [67].

Проблемой бисфосфонатов является низкая приверженность лечению пациенток с остеопорозом. Многие из них самостоятельно прекращают прием препаратов, даже не уведомив об этом врача, и менее половины продолжают лечение в течение года, тогда как для достиже-

ния остеопротективного эффекта лечение должно продолжаться не менее 3–5 лет. Причину такого состояния дел видят в отсутствии очевидной пользы по субъективному восприятию эффектов терапии, возможных побочных реакций и необходимости строго придерживаться предписанного режима лечения [59]. В связи с этим внутривенное применение бисфосфонатов выглядит более предпочтительным. Во-первых, при внутривенном использовании существенно снижается частота побочных реакций и нивелируется вероятность нарушений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта. Во-вторых, пациенту не приходится соблюдать простой регламент приема препарата, предписанный в инструкции. Наконец, в-третьих, режим более редкого применения – один раз в 3 мес. (ибандронат) или в год (золендроновая кислота) – удобнее для пациентов, и они более привержены ему по сравнению с режимом орального приема.

Применение золендроновой кислоты в амбулаторно-поликлинической гинекологической помощи не практикуется. Напротив, внутривенные инфузии ибандроната не требуют соблюдения особых условий и могут рекомендоваться гинекологом. В России лекарственная форма ибандроната для внутривенного введения представлена препаратом Резовива®.

Второе широко используемое средство терапии остеопороза представляет деносумаб – моноклональное антитело, целью которого является ключевой медиатор костной резорбции RANKL. Блокируя RANKL, деносумаб предотвращает активацию остеокластов [68]. Препарат применяется в виде подкожных инъекций один раз в полгода и назначается по различным показаниям, в т. ч. женщинам в постменопаузе с остеопорозом и повышенным/высоким риском остеопороза или неудачей/непереносимостью других методов лечения. Деносумаб редуцирует риск переломов позвонков, непозвоночных переломов, переломов проксимального отдела бедра и повышает МПК во всех отделах скелета [69]. По экономической эффективности терапия деносумабом превосходит оральные препараты ризедронат и ибандронат [70]. Частота побочных реакций при длительном применении деносумаба со временем снижается [71], однако развитие серьезных нежелательных явлений – атипичных переломов бедренной кости и остеонекроза челюсти – остается стабильным [71].

Недостатком деносумаба является то, что, в отличие от бисфосфонатов, он не встраивается в матрицу костной ткани, и после прекращения терапии костное ремоделирование возвращается на исходные позиции. Это приводит к повышению риска множественных переломов позвонков [72]. Учитывая данное обстоятельство, эксперты рекомендуют тщательно оценивать показания к инициации терапии деносумабом, особенно у более молодых пациентов. После окончания терапии деносумабом следует назначать другие антирезорбтивные средства, например бисфосфонаты, сроком до 6 мес. [72]. Очевидно, что подобная тактика ведения

требует глубокого знания проблемы, поэтому деносумаб не входит в арсенал средств, которые может рекомендовать гинеколог.

В гормональной терапии остеопороза используются эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР). СМЭР представляют собой нестероидные агенты, взаимодействующие с эстрогеновым рецептором как агонисты или как антагонисты – в зависимости от типа ткани. В качестве антирезорбтивной терапии рекомендуются незарегистрированные в РФ ралоксифен и базедоксифен. Применение обоих СМЭР снижает частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе, базедоксифен предотвращает переломы бедра в группе высокого риска.

Позитивные свойства СМЭР распространяются на снижение абсолютного риска инвазивного рака молочной железы (1,2 на 1 000 получавших лечение женщин в течение года) и улучшение липидного профиля крови [2]. Потенциальные осложнения связаны с венозной и артериальной тромбоэмболией (редко), приливами жара и судорожными сокращениями мышц нижних конечностей [73].

Наиболее привлекательным методом терапии для гинеколога выглядит менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Действительно, использование МГТ связано со снижением риска переломов шейки бедра примерно на треть и существенной редукцией частоты переломов других костей [74]. Однако в рамках назначения МГТ с целью снижения риска остеопоротических переломов есть немало проблемных точек. Необходимо помнить, что минимальной эффективной дозы эстрогена, рассчитываемой по контролю приливов жара, может не хватить на поддержание МПК у женщин с дополнительными факторами риска. Кроме того, МГТ не имеет отсроченного действия и оказывает положительное влияние на кости только в процессе применения. После завершения приема гормонов процессы резорбции костной ткани возобновляются с прежней интенсивностью.

Женщины, применяющие МГТ, составляют, по оценкам, в разных странах от 4,7 до 22% популяции соответствующего возраста [75–78]. Аргументом в пользу приема МГТ обычно служит облегчение приливов жара, тогда как снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороз принимают во внимание только 2–10,5% женщин. Даже такой не аннотированный для приема МГТ повод, как регуляция менструальных кровотечений, для потенциальных пользователей представляется более важным, о чем сообщают 21,4% женщин [75]. Учитывая недостаточный охват МГТ пациенток целевой группы и их низкую приверженность гормональной профилактике остеопороза, возлагать надежды на превентивный потенциал гормонотерапии по снижению числа остеопоротических переломов не стоит. Согласно существующим клиническим рекомендациям МГТ относится в большей степени к средствам профилактики остеопороза и предпочтительна у женщин в ранней постменопаузе, испытывающих приливы или другие симптомы климактерического синдрома [1, 2].

Лекарственное средство многопланового действия – стронция ранелат стимулирует образование кости и замедляет ее резорбцию, тем самым редуцируя риск переломов позвонков на 35% и внепозвоночных переломов на 38% [79]. Но соотношение пользы/риска у стронция ранелата уступает другим средствам терапии остеопороза, что ограничивает его применение. Препарат противопоказан при неконтролируемой артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, облитерирующих заболеваниях периферических артерий, цереброваскулярной недостаточности, венозной тромбоэмболии в анамнезе. В результате стронция ранелат рекомендуется исключительно пациентам с тяжелым остеопорозом и высоким риском переломов костей, если возможности других средств и методов лечения исчерпаны. В гинекологической практике использовать стронция ранелат не следует.

Средством терапии, направленной на усиление костеобразования, является терипаратид (препарат ПТГ) [2]. Интермиттирующее введение препарата предназначено в основном для больных сенильным остеопорозом, при менопаузальном остеопорозе используется крайне редко. Показанием к назначению терипаратида служат неэффективность или невозможность проведения терапии бисфосфонатами у пациенток 65 лет и старше при значении Т-критерия $\leq -4,0$ или $\leq -3,5$ в случае наличия более двух переломов костей; у пациенток 55–64 года при значении Т-критерия $\leq -4,0$ и наличии более двух переломов костей. Очевидно, что терипаратид не должен назначаться гинекологом. Вторую линию терапии представляет также кальцитонин. Он снижает частоту переломов менее значимо по сравнению с другими антирезорбтивными средствами, но имеет анальгезирующий эффект, полезный при острой боли после перелома. В гинекологической практике не используется.

Таким образом, занимаясь лечением остеопороза у женщин в постменопаузе, гинеколог имеет возможность давать рекомендации по образу жизни и рациональному питанию с разумным добавлением кальция и витамина D, предлагать МГТ женщинам с симптомами климактерического синдрома, назначать бисфосфонаты, в т. ч. ибандронат (Резовива®) для внутривенного введения при повышенном риске остеопоротических переломов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Привлечение врачей разных специальностей к ведению пациентов с остеопорозом – единственная возможность снизить бремя этого социально значимого и опасного своими последствиями заболевания. Гинеколог является одним из врачей, на прием которого часто приходят женщины с менопаузальным остеопорозом. Распознавание остеопороза, оценка риска переломов и назначение терапии могут осуществляться гинекологом.



Поступила / Received 25.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.07.2021
Принята в печать / Accepted 16.07.2021

- Гребенникова Т.А., Беляя Ж.Е., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Цориев Т.Т., Дзеранова Л.К. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4–21. Режим доступа: <https://www.osteop-endojournals.ru/jour/article/view/12373>.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(1):35–45. <https://doi.org/10.14341/probl201157135-45>.
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 4):1–42. <https://doi.org/10.4158/EP161435.GL>.
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. A Report Prepared in Collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
- Burns E.R., Stevens J.A., Lee R. The Direct Costs of Fatal and Non-Fatal Falls among Older Adults – United States. *J Safety Res*. 2016;58:99–103. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2016.05.001>.
- Coyle D. Cost-Effectiveness of Pharmacological Treatments for Osteoporosis Consistent with the Revised Economic Evaluation Guidelines for Canada. *MDM Policy Pract*. 2019;4(1):2381468318818843. <https://doi.org/10.1177/2381468318818843>.
- Skjædt M.K., Khalid S., Ernst M., Rubin K.H., Martinez-Laguna D., Delmestri A. et al. Secular Trends in the Initiation of Therapy in Secondary Fracture Prevention in Europe: A Multi-National Cohort Study including Data from Denmark, Catalonia, and the United Kingdom. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1535–1544. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05358-4>.
- Johannesdottir F., Thrall E., Muller J., Keaveny T.M., Kopperdahl D.L., Bouxsein M.L. Comparison of Non-Invasive Assessments of Strength of the Proximal Femur. *Bone*. 2017;105:93–102. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.07.023>.
- Odén A., McCloskey E.V., Johansson H., Kanis J.A. Assessing the Impact of Osteoporosis on the Burden of Hip Fractures. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(1):42–49. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9666-6>.
- Kanis J.A., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Leslie W.D. FRAX(®) with and without Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s00223-011-9544-7>.
- Johansson H., Kanis J.A., Odén A., McCloskey E., Chapurlat R.D., Christiansen C. et al. A Meta-Analysis of the Association of Fracture Risk and Body Mass Index in Women. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):223–233. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2017>.
- Leslie W.D., Rubin M.R., Schwartz A.V., Kanis J.A. Type 2 Diabetes and Bone. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(11):2231–2237. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1759>.
- Tiosano D., Hadad S., Chen Z., Nemirovsky A., Gepstein V., Militianu D. et al. Calcium Absorption, Kinetics, Bone Density, and Bone Structure in Patients with Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3701–3709. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1432>.
- Meyer M.B., Benkusky N.A., Lee C.H., Pike J.W. Genomic Determinants of Gene Regulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 during Osteoblast-Lineage Cell Differentiation. *J Biol Chem*. 2014;289:19539–19554. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.578104>.
- Yamamoto Y., Yoshizawa T., Fukuda T., Shirode-Fukuda Y., Yu T., Sekine K. et al. Vitamin D Receptor in Osteoblasts Is a Negative Regulator of Bone Mass Control. *Endocrinology*. 2013;154(3):1008–1020. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1542>.
- Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Identification of the Vitamin D Receptor in Osteoblasts and Chondrocytes but not Osteoclasts in Mouse Bone. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):685–692. <https://doi.org/10.1002/jbmr.208>.
- Das S., Crockett J.C. Osteoporosis – a Current View of Pharmacological Prevention and Treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:435–448. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S31504>.
- 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. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
- Creedy A., Brown K.L., Rose K.L., Voziyan P., Nyman J.S. Post-Translational Modifications in Collagen Type I of Bone in a Mouse Model of Aging. *Bone*. 2021;143:115763. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115763>.
- Abrahamsen B., Jørgensen H.L., Laulund A.S., Nybo M., Brix T.H., Hegedüs L. Low Serum Thyrotropin Level and Duration of Suppression as a Predictor of Major Osteoporotic Fractures – the OPENTHYRO Register Cohort. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2040–2050. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2244>.
- Xu S.X., Shi P., Zhou R.M. Post-Menopausal Oestrogen Deficiency Induces Osteoblast Apoptosis via Regulating HOTAIR/miRNA-138 Signalling and Suppressing TIMP1 Expression. *J Cell Mol Med*. 2021;25(10):4572–4582. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16216>.
- Crandall C.J., Aragaki A., Cauley J.A., Manson J.E., LeBlanc E., Wallace R. et al. Associations of Menopausal Vasomotor Symptoms with Fracture Incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):524–534. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3062>.
- Martínez Pérez J.A., Palacios S., Chavida F., Pérez M. Severity of Menopausal Symptoms and Cardiovascular and Osteoporosis Risk Factors. *Climacteric*. 2013;16(2):226–234. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.688077>.
- Tuomikoski P., Ylikorkala O., Mikkola T.S. Postmenopausal Hot Flashes and Bone Mineral Density: A Longitudinal Study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(2):198–203. <https://doi.org/10.1111/aogs.12546>.
- Wong E.M.M., Tomlinson G., Pinto M.M., Berger C., Cheung A.M., Prior J.C. Women's Mid-Life Night Sweats and 2-Year Bone Mineral Density Changes: A Prospective, Observational Population-Based Investigation from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1079. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061079>.
- Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359–2381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.
- Jeremiah M.P., Unwin B.K., Greenawald M.H., Casiano V.E. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(4):261–268. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2015/0815/p261.html>.
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. *Проблемы репродукции*. 2018;24(56):727–756. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37337274>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- 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. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
- Black D.M., Rosen C.J. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(3):254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513724>.
- Aranda-Reneo I., Albornos-Muñoz L., Rich-Ruiz M., Cidoncha-Moreno M.Á., Pastor-López Á., Moreno-Casbas T. Cost-Effectiveness of an Exercise Programme That Provided Group or Individual Training to Reduce the Fall Risk in Healthy Community-Dwelling People Aged 65–80: A Secondary Data Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):714. <https://doi.org/10.3390/healthcare9060714>.
- Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., Downie F., Murray A., Ross C. et al. Exercise for Preventing and Treating Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD000333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000333.pub2>.
- Rizzoli R. Nutritional Aspects of Bone Health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):795–808. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.003>.
- Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J.A. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients*. 2013;5(8):3022–3033. <https://doi.org/10.3390/nu5083022>.
- Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press; 2011. 1132 p. <https://doi.org/10.17226/13050>.
- Harvey N.C., Biver E., Kaufman J.M., Bauer J., Branco J., Brandi M.L. et al. The Role of Calcium Supplementation in healthy musculoskeletal Ageing: An Expert Consensus Meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2017;28(2):447–462. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3773-6>.
- Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and Risk of Fractures: An Updated Meta-Analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367–376. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5>.
- Zhao J.G., Zeng X.T., Wang J., Liu L. Association between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466–2482. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>.

41. Bolland MJ., Grey A., Avenell A., Gamble G.D., Reid I.R. Calcium Supplements with or without Vitamin D and Risk of Cardiovascular Events: Reanalysis of the Women's Health Initiative Limited Access Dataset and Meta-Analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2040>.
42. Nordin B.E., Lewis J.R., Daly R.M., Horowitz J., Metcalfe A., Lange K., Prince R.L. The Calcium Scare – What Would Austin Bradford Hill Have Thought? *Osteoporos Int*. 2011;22(12):3073–3077. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1680-4>.
43. Hilgsmann M., Ben Sedrine W., Bruyère O., Evers S.M., Rabenda V., Reginster J.Y. Cost-Effectiveness of Vitamin D and Calcium Supplementation in the Treatment of Elderly Women and Men with Osteoporosis. *Eur J Public Health*. 2015;25(1):20–25. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku119>.
44. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J., Lips P., Meunier P.J., Lyons R.A. et al. A Pooled Analysis of Vitamin D dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 2012;367(1):40–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617>.
45. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Orav E.J., Staehelin H.B., Meyer O.W., Theiler R. et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175–183. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148>.
46. Smith L.M., Gallagher J.C., Suiter C. Medium Doses of Daily Vitamin D Decrease Falls and Higher Doses of Daily Vitamin D3 Increase Falls: A Randomized Clinical Trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:317–322. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.015>.
47. Rizzoli R., Biver E., Bonjour J.P., Coxam V., Goltzman D., Kanis J.A. et al. Benefits and Safety of Dietary Protein for Bone Health – An Expert Consensus Paper Endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2018;29(9):1933–1948. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4534-5>.
48. Rozenberg S., Body J.J., Bruyère O., Bergmann P., Brandi M.L., Cooper C. et al. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs – A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0062-x>.
49. Feskanich D., Meyer H.E., Fung T.T., Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C. Milk and Other Dairy Foods and Risk of Hip Fracture in Men and Women. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):385–396. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4285-8>.
50. Biver E., Durosier-Izart C., Merminod F., Chevalley T., van Rietbergen B., Ferrari S.L., Rizzoli R. Fermented Dairy Products Consumption Is Associated with attenuated Cortical Bone Loss Independently of Total Calcium, Protein, and Energy Intakes in Healthy Postmenopausal Women. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1771–1782. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4535-4>.
51. Романчук Н.П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет. *Бюллетень науки и практики*. 2020;6(9):127–166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>.
52. Tu K.N., Lie J.D., Wan C.K.V., Cameron M., Austel A.G., Nguyen J.K. et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T*. 2018;43(2):92–104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768298/>.
53. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1095–1110. <https://doi.org/10.1002/acr.23279>.
54. Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595–1622. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00221>.
55. Qaseem A., Forciea M.A., McLean R.M., Denberg T.D. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):818–839. <https://doi.org/10.7326/M15-1361>.
56. McClung M.R., Baskin A., Burgio D.E., Wenderoth D., Recker R.R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Delayed-Release Risedronate 35 mg Weekly for 2 Years. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):301–310. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2175-7>.
57. Bergman J., Nordström A., Nordström P. Bisphosphonate Use after Clinical Fracture and Risk of New Fracture. *Osteoporos Int*. 2018;29(4):937–945. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4367-7>.
58. Brozek W., Reichardt B., Zwerina J., Dimai H.P., Klaushofer K., Zwettler E. Antiresorptive Therapy and Risk of Mortality and Refracture in Osteoporosis-Related Hip Fracture: A Nationwide Study. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):387–396. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3415-4>.
59. Axelsson K.F., Wallander M., Johansson H., Lundh D., Lorentzon M. Hip Fracture Risk and Safety with Alendronate Treatment in the Oldest-Old. *J Intern Med*. 2017;282(6):546–559. <https://doi.org/10.1111/joim.12678>.
60. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.Y., Riis B.J., Czerwinski E., Masanaukaite D. et al. Efficacy of Monthly Oral Ibandronate Is Sustained over 5 Years: the MOBILE Long-Term Extension Study. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1747–1756. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1773-0>.
61. Miller P.D., Recker R.R., Harris S., Silverman S., Felsenberg D., Reginster J. et al. Long-Term Fracture Rates Seen with Continued Ibandronate Treatment: Pooled Analysis of DIVA and MOBILE Long-Term Extension Studies. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):349–357. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2518-z>.
62. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., Felsenberg D. Long-Term Administration of Quarterly IV Ibandronate Is Effective and Well Tolerated in Postmenopausal Osteoporosis: 5-Year Data from the DIVA Study Long-Term Extension. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1769–1778. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9>.
63. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934–944. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>.
64. Khan M., Cheung A.M., Khan A.A. Drug-Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(1):181–192. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.009>.
65. Bergman J., Nordström A., Hommel A., Kivipeltö M., Nordström P. Bisphosphonates and Mortality: Confounding in Observational Studies? *Osteoporos Int*. 2019;30(10):1973–1982. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05097-1>.
66. Lim S.Y., Bolster M.B. Current Approaches to Osteoporosis Treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(3):216–224. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000169>.
67. Tandon V.R., Sharma S., Mahajan A. Bisphosphonate Drug Holidays: Can We Recommend Currently? *J Midlife Health*. 2014;5(3):111–114. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.141186>.
68. Lecart M.P., Reginster J.Y. Current Options for the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:2533–2552. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.618123>.
69. Deeks E.D. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging*. 2018;35(2):163–173. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0525-7>.
70. Parthan A., Kruse M., Yurgin N., Huang J., Viswanathan H.N., Taylor D. Cost Effectiveness of Denosumab versus Oral Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis in the US. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(5):485–497. <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0047-8>.
71. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L., Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R. et al. 10 Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the Phase 3 Randomised FREEDOM Trial and Open-Label Extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):513–523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9).
72. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guàñabens N. et al. Discontinuation of Denosumab Therapy for Osteoporosis: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.
73. Palacios S., de Villiers T.J., Nardone F.de C., Levine A.B., Williams R., Hines T. et al. Assessment of the Safety of Long-Term Bazedoxifene Treatment on the Reproductive Tract in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results of a 7-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Maturitas*. 2013;76(1):81–87. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.008>.
74. Levin V.A., Jiang X., Kagan R. Estrogen Therapy for Osteoporosis in the Modern Era. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1049–1055. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4414-z>.
75. Crawford S.L., Crandall C.J., Derby C.A., El Khoudary S.R., Waetjen L.E., Fischer M., Joffe H. Menopausal Hormone Therapy Trends before versus after 2002: Impact of the Women's Health Initiative Study Results. *Menopause*. 2018;26(6):588–597. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001282>.
76. Marlatt K.L., Beyl R.A., Redman L.M. A Qualitative Assessment of Health Behaviors and Experiences during Menopause: A Cross-Sectional, Observational Study. *Maturitas*. 2018;116:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.07.014>.
77. Tsai S.A., Stefanick M.L., Stafford R.S. Trends in Menopausal Hormone Therapy Use of US Office-Based Physicians, 2000–2009. *Menopause*. 2011;18(4):385–392. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f43404>.
78. Salagame U., Kliever E.V., Demers A., Banks E., Velentz L.S., Goldsburly D. et al. Trends in Prescribing Menopausal Hormone Therapy and Bisphosphonates in Australia and Manitoba, Canada and Adherence to Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(2):177–186. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7828>.
79. Reginster J.Y., Kaufman J.M., Goemaere S., Devogelaer J.P., Benhamou C.L., Felsenberg D. et al. Maintenance of Antifracture Efficacy over 10 Years with Strontium Ranelate in Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):1115–1122. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1847-z>.

References

- Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A., Rozhinskaya L.Ya., Tsoiriev T.T., Dzeranova L.K. et al. Summary of the Draft Federal Clinical Guidelines for Osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):4–21. (In Russ.) Available at: <https://www.osteendojournals.ru/jour/article/view/12373>.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.I. Osteoporosis: From a Rare Symptom of Endocrine Diseases to the Tacit Epidemic of XX–XXI Centuries. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):35–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201157135-45>.
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 4):1–42. <https://doi.org/10.4158/EP161435.GL>.
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. A Report Prepared in Collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
- Burns E.R., Stevens J.A., Lee R. The Direct Costs of Fatal and Non-Fatal Falls among Older Adults – United States. *J Safety Res*. 2016;58:99–103. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2016.05.001>.
- Coyle D. Cost-Effectiveness of Pharmacological Treatments for Osteoporosis Consistent with the Revised Economic Evaluation Guidelines for Canada. *MDM Policy Pract*. 2019;4(1):2381468318818843. <https://doi.org/10.1177/2381468318818843>.
- Skjødt M.K., Khalid S., Ernst M., Rubin K.H., Martinez-Laguna D., Delmestri A. et al. Secular Trends in the Initiation of Therapy in Secondary Fracture Prevention in Europe: A Multi-National Cohort Study including Data from Denmark, Catalonia, and the United Kingdom. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1535–1544. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05358-4>.
- Johannesdottir F., Thrall E., Muller J., Keaveny T.M., Kopperdahl D.L., Bouxsein M.L. Comparison of Non-Invasive Assessments of Strength of the Proximal Femur. *Bone*. 2017;105:93–102. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.07.023>.
- Odén A., McCloskey E.V., Johansson H., Kanis J.A. Assessing the Impact of Osteoporosis on the Burden of Hip Fractures. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(1):42–49. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9666-6>.
- Kanis J.A., McCloskey E., Johansson H., Odén A., Leslie W.D. FRAX® with and without Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s00223-011-9544-7>.
- Johansson H., Kanis J.A., Odén A., McCloskey E., Chapurlat R.D., Christiansen C. et al. A Meta-Analysis of the Association of Fracture Risk and Body Mass Index in Women. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):223–233. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2017>.
- Leslie W.D., Rubin M.R., Schwartz A.V., Kanis J.A. Type 2 Diabetes and Bone. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(11):2231–2237. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1759>.
- Tiosano D., Hadad S., Chen Z., Nemirovsky A., Gepstein V., Militianu D. et al. Calcium Absorption, Kinetics, Bone Density, and Bone Structure in Patients with Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3701–3709. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1432>.
- Meyer M.B., Benkuský N.A., Lee C.H., Pike J.W. Genomic Determinants of Gene Regulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ during Osteoblast-Lineage Cell Differentiation. *J Biol Chem*. 2014;289:19539–19554. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.578104>.
- Yamamoto Y., Yoshizawa T., Fukuda T., Shirōde-Fukuda Y., Yu T., Sekine K. et al. Vitamin D Receptor in Osteoblasts Is a Negative Regulator of Bone Mass Control. *Endocrinology*. 2013;154(3):1008–1020. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1542>.
- Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Identification of the Vitamin D Receptor in Osteoblasts and Chondrocytes but not Osteoclasts in Mouse Bone. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):685–692. <https://doi.org/10.1002/jbmr.208>.
- Das S., Crockett J.C. Osteoporosis – a Current View of Pharmacological Prevention and Treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:435–448. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S31504>.
- 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. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
- Creedy A., Brown K.L., Rose K.L., Voziyan P., Nyman J.S. Post-Translational Modifications in Collagen Type I of Bone in a Mouse Model of Aging. *Bone*. 2021;143:115763. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115763>.
- Abrahamsen B., Jørgensen H.L., Laulund A.S., Nybo M., Brix T.H., Hegedüs L. Low Serum Thyrotropin Level and Duration of Suppression as a Predictor of Major Osteoporotic Fractures – the OPENTHYRO Register Cohort. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2040–2050. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2244>.
- Xu S.Y., Shi P., Zhou R.M. Post-Menopausal Oestrogen Deficiency Induces Osteoblast Apoptosis via Regulating HOTAIR/miRNA-138 Signalling and Suppressing TIMP1 Expression. *J Cell Mol Med*. 2021;25(10):4572–4582. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16216>.
- Crandall C.J., Aragaki A., Cauley J.A., Manson J.E., LeBlanc E., Wallace R. et al. Associations of Menopausal Vasomotor Symptoms with Fracture Incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):524–534. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3062>.
- Martínez Pérez J.A., Palacios S., Chavida F., Pérez M. Severity of Menopausal Symptoms and Cardiovascular and Osteoporosis Risk Factors. *Climacteric*. 2013;16(2):226–234. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.688077>.
- Tuomikoski P., Ylikorkala O., Mikkola T.S. Postmenopausal Hot Flashes and Bone Mineral Density: A Longitudinal Study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(2):198–203. <https://doi.org/10.1111/aogs.12546>.
- Wong E.M.M., Tomlinson G., Pinto M.M., Berger C., Cheung A.M., Prior J.C. Women's Mid-Life Night Sweats and 2-Year Bone Mineral Density Changes: A Prospective, Observational Population-Based Investigation from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1079. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061079>.
- Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359–2381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.
- Jeremiah M.P., Unwin B.K., Greenawald M.H., Casiano V.E. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(4):261–268. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2015/0815/p261.html>.
- Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., Balan V.E., Gavisoa A.A., Grigoryan O.R. et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Maintenance of Women in Adulthood. *Problemy reproduktiv = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(S6):727–756. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37337274>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- 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. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
- Black D.M., Rosen C.J. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(3):254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr1513724>.
- Aranda-Reneo I., Albornos-Muñoz L., Rich-Ruiz M., Cidoncha-Moreno M.Á., Pastor-López A., Moreno-Casbas T. Cost-Effectiveness of an Exercise Programme That Provided Group or Individual Training to Reduce the Fall Risk in Healthy Community-Dwelling People Aged 65–80: A Secondary Data Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):714. <https://doi.org/10.3390/healthcare9060714>.
- Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., Downie F., Murray A., Ross C. et al. Exercise for Preventing and Treating Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD000333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000333.pub2>.
- Rizzoli R. Nutritional Aspects of Bone Health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):795–808. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.003>.
- Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J.A. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients*. 2013;5(8):3022–3033. <https://doi.org/10.3390/nu5083022>.
- Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press; 2011. 1132 p. <https://doi.org/10.17226/13050>.
- Harvey N.C., Biver E., Kaufman J.M., Bauer J., Branco J., Brandi M.L. et al. The Role of Calcium Supplementation in healthy musculoskeletal Ageing: An Expert Consensus Meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2017;28(2):447–462. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3773-6>.
- Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and Risk of Fractures: An Updated Meta-Analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367–376. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5>.

40. Zhao J.G., Zeng X.T., Wang J., Liu L. Association between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466–2482. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>.
41. Bolland M.J., Grey A., Avenell A., Gamble G.D., Reid I.R. Calcium Supplements with or without Vitamin D and Risk of Cardiovascular Events: Reanalysis of the Women's Health Initiative Limited Access Dataset and Meta-Analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2040>.
42. Nordin B.E., Lewis J.R., Daly R.M., Horowitz J., Metcalfe A., Lange K., Prince R.L. The Calcium Scare – What Would Austin Bradford Hill Have Thought? *Osteoporos Int*. 2011;22(12):3073–3077. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1680-4>.
43. Hilgsmann M., Ben Sedrine W., Bruyère O., Evers S.M., Rabenda V., Reginster J.Y. Cost-Effectiveness of Vitamin D and Calcium Supplementation in the Treatment of Elderly Women and Men with Osteoporosis. *Eur J Public Health*. 2015;25(1):20–25. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku119>.
44. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J., Lips P., Meunier P.J., Lyons R.A. et al. A Pooled Analysis of Vitamin D dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 2012;367(1):40–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617>.
45. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Orav E.J., Staehelin H.B., Meyer O.W., Theiler R. et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175–183. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148>.
46. Smith L.M., Gallagher J.C., Suiter C. Medium Doses of Daily Vitamin D Decrease Falls and Higher Doses of Daily Vitamin D3 Increase Falls: A Randomized Clinical Trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:317–322. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.015>.
47. Rizzoli R., Biver E., Bonjour J.P., Coxam V., Goltzman D., Kanis J.A. et al. Benefits and Safety of Dietary Protein for Bone Health – An Expert Consensus Paper Endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2018;29(9):1933–1948. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4534-5>.
48. Rozenberg S., Body J.J., Bruyère O., Bergmann P., Brandi M.L., Cooper C. et al. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs – A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0062-x>.
49. Feskanich D., Meyer H.E., Fung T.T., Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C. Milk and Other Dairy Foods and Risk of Hip Fracture in Men and Women. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):385–396. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4285-8>.
50. Biver E., Durosier-Izart C., Merminod F., Chevalley T., van Rietbergen B., Ferrari S.L., Rizzoli R. Fermented Dairy Products Consumption Is Associated with attenuated Cortical Bone Loss Independently of Total Calcium, Protein, and Energy Intakes in Healthy Postmenopausal Women. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1771–1782. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4535-4>.
51. Romanchuk N.P. Healthy Microbiota and Natural Functional Nutrition: Humoral and Cellular Immunity. *Byulleten nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice*. 2020;6(9):127–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>.
52. Tu K.N., Lie J.D., Wan C.K.V., Cameron M., Austel A.G., Nguyen J.K. et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T*. 2018;43(2):92–104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768298/>.
53. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1095–1110. <https://doi.org/10.1002/acr.23279>.
54. Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595–1622. <https://doi.org/10.1210/clinem.2019-00221>.
55. Qaseem A., Forciea M.A., McLean R.M., Denberg T.D. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):818–839. <https://doi.org/10.7326/M15-1361>.
56. McClung M.R., Baskin A., Burgio D.E., Wenderoth D., Recker R.R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Delayed-Release Risedronate 35 mg Weekly for 2 Years. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):301–310. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2175-7>.
57. Bergman J., Nordström A., Nordström P. Bisphosphonate Use after Clinical Fracture and Risk of New Fracture. *Osteoporos Int*. 2018;29(4):937–945. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4367-7>.
58. Brozek W., Reichardt B., Zwerina J., Dimai H.P., Klaushofer K., Zwettler E. Antiresorptive Therapy and Risk of Mortality and Refracture in Osteoporosis-Related Hip Fracture: A Nationwide Study. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):387–396. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3415-4>.
59. Axelsson K.F., Wallander M., Johansson H., Lundh D., Lorentzon M. Hip Fracture Risk and Safety with Alendronate Treatment in the Oldest-Old. *J Intern Med*. 2017;282(6):546–559. <https://doi.org/10.1111/joim.12678>.
60. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.Y., Riis B.J., Czerwinski E., Masanaukaite D. et al. Efficacy of Monthly Oral Ibendronate Is Sustained over 5 Years: the MOBILE Long-Term Extension Study. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1747–1756. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1773-0>.
61. Miller P.D., Recker R.R., Harris S., Silverman S., Felsenberg D., Reginster J. et al. Long-Term Fracture Rates Seen with Continued Ibendronate Treatment: Pooled Analysis of DIVA and MOBILE Long-Term Extension Studies. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):349–357. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2518-z>.
62. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., Felsenberg D. Long-Term Administration of Quarterly IV Ibendronate Is Effective and Well Tolerated in Postmenopausal Osteoporosis: 5-Year Data from the DIVA Study Long-Term Extension. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1769–1778. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9>.
63. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934–944. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>.
64. Khan M., Cheung A.M., Khan A.A. Drug-Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(1):181–192. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.009>.
65. Bergman J., Nordström A., Hommel A., Kivipelto M., Nordström P. Bisphosphonates and Mortality: Confounding in Observational Studies? *Osteoporos Int*. 2019;30(10):1973–1982. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05097-1>.
66. Lim S.Y., Bolster M.B. Current Approaches to Osteoporosis Treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(3):216–224. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000169>.
67. Tandon V.R., Sharma S., Mahajan A. Bisphosphonate Drug Holidays: Can We Recommend Currently? *J Midlife Health*. 2014;5(3):111–114. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.141186>.
68. Lecart M.P., Reginster J.Y. Current Options for the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:2533–2552. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.618123>.
69. Deeks E.D. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging*. 2018;35(2):163–173. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0525-7>.
70. Parthan A., Kruse M., Yurgin N., Huang J., Viswanathan H.N., Taylor D. Cost Effectiveness of Denosumab versus Oral Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis in the US. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(5):485–497. <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0047-8>.
71. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L., Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R. et al. 10 Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the Phase 3 Randomised FREEDOM Trial and Open-Label Extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):513–523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9).
72. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guañabens N. et al. Discontinuation of Denosumab Therapy for Osteoporosis: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.
73. Palacios S., de Villiers T.J., Nardone F.de C., Levine A.B., Williams R., Hines T. et al. Assessment of the Safety of Long-Term Bazedoxifene Treatment on the Reproductive Tract in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results of a 7-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Maturitas*. 2013;76(1):81–87. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.008>.
74. Levin V.A., Jiang X., Kagan R. Estrogen Therapy for Osteoporosis in the Modern Era. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1049–1055. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4414-z>.
75. Crawford S.L., Crandall C.J., Derby C.A., El Khoudary S.R., Waetjen L.E., Fischer M., Joffe H. Menopausal Hormone Therapy Trends before versus after 2002: Impact of the Women's Health Initiative Study Results. *Menopause*. 2018;26(6):588–597. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001282>.
76. Marlatt K.L., Beyl R.A., Redman L.M. A Qualitative Assessment of Health Behaviors and Experiences during Menopause: A Cross-Sectional, Observational Study. *Maturitas*. 2018;116:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.07.014>.
77. Tsai S.A., Stefanick M.L., Stafford R.S. Trends in Menopausal Hormone Therapy Use of US Office-Based Physicians, 2000–2009. *Menopause*. 2011;18(4):385–392. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f43404>.
78. Salagame U., Kliever E.V., Demers A., Banks E., Velentz L.S., Goldsburly D. et al. Trends in Prescribing Menopausal Hormone Therapy and Adherence to Recommendations in Australia and Manitoba, Canada and Adherence to Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(2):177–186. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7828>.
79. Reginster J.Y., Kaufman J.M., Goemaere S., Devogelaer J.P., Benhamou C.L., Felsenberg D. et al. Maintenance of Antifracture Efficacy over 10 Years with Strontium Ranelate in Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1115–1122. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1847-z>.

Информация об авторах:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, советник директора, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ms.smith.ivk@gmail.com

Чилова Раиса Алексеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; rtchilova@gmail.com

Information about the authors:

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com

Raisa A. Chilova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; rtchilova@gmail.com

Влияние коронавирусной инфекции на течение псориаза

К.В. Каткова¹, К.Т. Плиева¹, Е.В. Денисова^{1,2}, О.В. Жукова¹, А.В. Волнухин³, И.М. Корсунская²✉, marykor@bk.ru

¹ Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

Резюме

В конце 2019 г. в мире началась пандемия новой коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2. Настоящая статья посвящена анализу механизмов воздействия COVID-19 на течение псориаза и его последствий. По данным научной литературы, пациенты с псориазом несколько чаще, чем в здоровой популяции, заражаются коронавирусной инфекцией, но переносят ее в более легкой форме. Вместе с тем описаны случаи обострения псориатического процесса во время активной фазы заболевания и после перенесенного COVID-19. Негативное влияние инфекции на заболевание кожи можно объяснить общим геномом двух нозологий, «цитокиновым штормом» и назначением препаратов для лечения COVID-19. Кроме того, и COVID-19, и псориаз могут стать причиной нарушения функции печени, связанного с особенностями патогенеза заболеваний, а также назначаемой терапией. В статье описан собственный опыт наблюдения пациентов с обострением псориаза на фоне коронавирусной инфекции с патологическими изменениями печеночных тестов. Включение в комплексное лечение фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов позволило эффективнее купировать обострение псориатического процесса, снизить активность печеночных ферментов без ухудшения клинических состояний, связанных с COVID-19. Так, в частности, было зафиксировано клинически значимое улучшение состояния кожных покровов. У пациента Б. активность аланин-аминотрансферазы снизилась до 44,4 Ед/л, а аспартат-аминотрансферазы – до 18,2 Ед/л. В свою очередь, у пациента М. активность печеночных ферментов снизилась до 37,8 Ед/л и 34,7 Ед/л соответственно. Назначение данного препарата можно считать патогенетически обоснованным, учитывая влияние глицирризиновой кислоты на продукцию ключевых цитокинов, вовлеченных в воспалительный процесс при псориазе, коронавирусной инфекции и патологии печени. Кроме того, представляет интерес гипотеза о способности глицирризиновой кислоты препятствовать проникновению SARS-CoV-2 в клетку через снижение экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2.

Ключевые слова: псориаз, COVID-19, патология печени, терапия, глицирризиновая кислота, воспаление

Для цитирования: Каткова К.В., Плиева К.Т., Денисова Е.В., Жукова О.В., Волнухин А.В., Корсунская И.М. Влияние коронавирусной инфекции на течение псориаза. *Медицинский совет.* 2021;(12):332–338. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-332-338>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of coronavirus infection on the course of psoriasis

Ksenia V. Katkova¹, Kristina T. Plieva¹, Elena V. Denisova^{1,2}, Olga V. Zhukova¹, Artem V. Volnukhin³, Irina M. Korsunskaya²✉, marykor@bk.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 4, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

A new SARS-CoV-2-associated coronavirus infection pandemic began in late 2019. The present article is devoted to the analysis of the mechanisms of COVID-19 impact on the course of psoriasis and its consequences. According to the scientific literature, patients with psoriasis are somewhat more likely to be infected with coronavirus infection than the healthy population, but tolerate it in a milder form. At the same time, cases of psoriatic process exacerbation during the active phase of the disease and after COVID-19 have been described. The negative effect of infection on skin disease can be explained by the common genome of the two nosologies, the «cytokine storm» and the prescription of COVID-19 drugs. In addition, both COVID-19 and psoriasis can cause liver dysfunction related to the specific pathogenesis of the diseases as well as the prescribed therapy. The article describes our own experience of monitoring patients with exacerbation of psoriasis against the background of coronavirus infection with pathological changes in liver tests. Inclusion of a fixed combination of glycyrrhizic acid and essential phospholipids in the complex treatment allowed to stop the exacerbation of the psoriatic process more effectively, to reduce the activity of liver enzymes without worsening the clinical conditions associated with COVID-19. Thus, in particular, a clinically significant improvement of the skin condition was recorded. In

patient B., alanine aminotransferase activity decreased to 44.4 U/L and aspartate aminotransferase activity to 18.2 U/L. In turn, in patient M. the activity of liver enzymes decreased to 37.8 U/L and 34.7 U/L, respectively. The prescription of this drug can be considered pathogenetically justified, given the effect of glycyrrhizic acid on the production of key cytokines involved in the inflammatory process in psoriasis, coronavirus infection and liver pathology. In addition, the hypothesis of the ability of glycyrrhizic acid to prevent the entry of SARS-CoV-2 into the cell by reducing the expression of angiotensin-converting enzyme 2 is of interest.

Keywords: psoriasis, COVID-19, liver pathology, therapy, glycyrrhizic acid, inflammation

For citation: Katkova K.V., Plieva K.T., Denisova E.V., Zhukova O.V., Volnukhin A.V., Korsunskaya I.M. Influence of coronavirus infection on the course of psoriasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):332–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-332-338>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, Центральный Китай) началась пандемия тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2, индуцированного новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Сведения об эпидемиологии, клинических проявлениях, профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 в настоящее время постоянно обновляются. Несмотря на то что вирус обладает тропностью преимущественно к клеткам респираторного тракта, появляется все больше подтверждений того, что патологический процесс при данном заболевании носит не локальный, а по-настоящему системный характер. Он способен вовлекать многие органы и ткани, ввиду чего одним из ключевых направлений изучения данной инфекции сейчас является роль сопутствующих заболеваний в качестве факторов риска заражения и неблагоприятного прогноза, с одной стороны, и влияние инфекции COVID-19 на их течение и прогрессирование – с другой.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

В настоящий момент уже накоплено достаточно сведений о взаимосвязи SARS-CoV-2 и псориаза. Несмотря на то что в целом пациенты с псориазом более подвержены заражению коронавирусной инфекцией, ее течение характеризуется более легким течением, чем в общей популяции, как правило, не требует госпитализации и не заканчивается летальным исходом. Клинически более значимой проблемой является обострение псориаза во время и после перенесенного заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 [1–6]. Это ставит перед дерматологами задачу поиска рациональных терапевтических подходов к ведению таких пациентов. Ее сложность обусловлена тем, что необходимо нивелировать и последствия воздействия вируса на кожу, и не допустить усугубления клинических проявлений и развития осложнений COVID-19.

В качестве основных факторов, определяющих взаимосвязь SARS-CoV-2 с псориатическим процессом, следует назвать генетическую предрасположенность, системное воспаление и фармакотерапию как COVID-19, так и псориаза.

На основании анализа литературных данных, M. Singh M. et al. в 2021 г. [7] удалось идентифицировать 78 генов, которые определяют особенности патогенеза и манифестации коронавирусной инфекции у человека. В отношении SARS-CoV-2 таковыми являются прежде всего ACE2, FURIn и TMPRSS2. Некоторые из них активируются как у пациентов с COVID-19, так и с псориазом (22 гена). Примечательно, что характерные паттерны экспрессии генов в случаях псориаза очень похожи на типичные для COVID-19. Вероятно, это сходство и создает «благоприятные» условия для заражения SARS-CoV-2 пациентов с псориазом. Особенно высокий риск характерен для пациентов старших возрастных групп и имеющих коморбидную патологию – сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени [8].

Влияние инфекции на течение псориаза можно объяснить общим геномом между псориазом и COVID-19. В клетках, зараженных SARS-CoV-2, повышена экспрессия белков семейства S100, данные белки являются целями сигнального пути IL-17, одного из основных цитокинов в патогенезе псориаза. Таким образом, коронавирусная инфекция стимулирует выброс IL-17, что, видимо, и провоцирует обострения псориаза [9].

Многочисленные исследования позволяют говорить о так называемом «цитокиновом шторме», сопровождающим течение инфекционного процесса, ассоциированного с SARS-CoV-2. Основная роль в развитии системного воспаления в организме принадлежит повышению уровня провоспалительного цитокина – интерлейкина-6 (ИЛ-6) и снижению уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Их концентрация в крови коррелирует с тяжестью течения COVID-19 и вероятностью неблагоприятного прогноза [10–12]. Этот воспалительный процесс может служить триггером обострения псориаза.

В свою очередь, и обострение псориаза, сопровождающееся системным воспалением и иммунными нарушениями, может быть причиной повышения чувствительности организма к инфекциям, в т. ч. к SARS-CoV-2 [13].

Лекарственные препараты, назначаемые при COVID-19, также могут оказывать негативное влияние на течение псориаза. В отношении одних такая возможность уже доказана, в отношении других ведутся оживленные дискуссии.

Наиболее часто обострение псориаза связано с назначением гидроксихлорохина. Он может ухудшать течение псориаза, способствовать его манифестации и обострению через стимулирование выработки ИЛ-17 и пролиферации кератиноцитов [13, 14]. Описан случай обострения псориаза на фоне приема осельтамивира [15].

Нет единого мнения относительно влияния иммунодепрессантов и иммуномодуляторов на течение псориатического процесса. Хотя однозначных результатов, свидетельствующих об их отрицательном воздействии, не получено, рекомендуется подходить к решению вопроса как о назначении, так и отмене данной группы препаратов индивидуально [13].

Обсуждая вопросы рациональной фармакотерапии в контексте сочетания инфекции SARS-CoV-2 и псориаза, нельзя не отметить другую сторону этой проблемы – влияние системных антипсориатических лекарственных препаратов на COVID-19. В литературе не раз отмечалось, что пожилые пациенты с псориазом и/или пациенты, использующие обычные иммуносупрессивные схемы и биологические лекарственные препараты, подвергаются более высокому риску инфекционных заболеваний. Но, несмотря на некоторые сообщения о псориазе и COVID-19, существует неопределенность в отношении исходов инфекции у таких пациентов [16, 17]. Так, A. Ebrahimi et al. в 2020 г. на основании анализа данных 1 723 пациентов с псориазом, применявших биологические лекарственные препараты, установили, что только у 0,3% пациентов был диагностирован COVID-19, и только 0,1% из них были госпитализированы. Ни одного случая летального исхода среди пациентов с псориазом зарегистрировано не было [17]. В ретроспективном исследовании «случай – контроль» P. Gisondi P. et al. в 2020 г. установили, что ни одному из 980 пациентов с псориазом, получавших биологические лекарственные препараты или иммунодепрессанты, не потребовалась госпитализация по поводу COVID-19. Смертность была на нулевом уровне [5]. K. Polat et al. в 2021 г. изучили результаты лечения 1 322 пациентов с псориазом. Из них около 30% получали местную терапию, 23% – системную терапию (циклоsporин А, метотрексат), 16% – ацитретин и 2% – фототерапию. Инфекция COVID-19 была диагностирована у 23 пациентов, из которых 48% были госпитализированы. Однако ни один пациент не находился в отделении интенсивной терапии, и летальных исходов, связанных с заболеванием, не наблюдалось. Вместе с тем 55% пациентов с диагнозом COVID-19 испытали обострение псориаза после болезни [18]. Тем не менее есть и другие данные, свидетельствующие о том, что метотрексат и циклоsporин способны повышать риск развития пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2 [13].

Еще одной практически значимой проблемой фармакотерапии COVID-19 у пациентов с псориазом в анамнезе является наличие гепатотоксического потенциала у многих препаратов, назначаемых как при одном, так и при другом заболевании. Известно, что совместное назначение таких лекарственных средств может приво-

дить к усилению их побочных действий со стороны печени. Гепатотоксические реакции регистрировались при назначении ряда аналогов нуклеозидов и ингибиторов протеаз [19]. Описан случай, когда применение гидроксихлорохина вызвало 10-кратное увеличение активности аминотрансфераз [14]. Гипераминотрансфераземия отмечалась на фоне применения лопинавира и ритонавира [20].

Потенциальная гепатотоксичность лекарственных препаратов усугубляется тем, что SARS-CoV-2 может сам по себе оказывать повреждающее действие на клетки печени. Возможных механизмов два: прямое цитотоксическое действие и опосредованное – через системное воспаление. Исследования *ex vivo* продемонстрировали, что SARS-CoV-2 может избирательно воздействовать на печень, в частности на холангиоциты, через ангиотензин-превращающий фермент 2. При развитии воспалительного процесса значительная роль в повреждении печени принадлежит ИЛ-6. По данным многочисленных исследований при COVID-19 повышение активности аланин-аминотрансферазы (АлТ) отмечается в 24% случаев, а аспартат-аминотрансферазы (АсТ) – в 33%. При этом тяжесть заболевания и пожилой возраст предрасполагают к более значимому нарушению функции печени. В свою очередь, наличие часто сочетающихся с псориазом заболеваний печени в анамнезе рассматривается в качестве одного из негативных прогностических факторов в отношении течения и смертности от COVID-19 [19].

Таким образом, у пациентов с псориазом при заражении SARS-CoV-2 формируется сложный патогенетический континуум, включающий заболевание кожи, – псориаз, инфекционное заболевание COVID-19, патологию печени и совокупность внешних и внутренних факторов, способных усугубить течение каждого из них и ухудшить прогноз для пациента. Подход к ведению таких пациентов должен быть комплексным и осуществляться командой специалистов, состоящей из инфекциониста, дерматолога и гастроэнтеролога. Это позволит рационально и обоснованно подойти к назначению терапии с целью достижения максимальной эффективности и минимизации рисков.

Определенный опыт в этой части уже накоплен в нашей практике. За период с августа 2020 г. по настоящее время мы наблюдали 43 случая обострения псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции. 51,2% (22) пациентов ранее не получали стационарную помощь, поскольку псориаз проявлялся единичными бляшками и требовал применения только топической терапии. 13 пациентов, ранее находившихся в стационаре по поводу распространенного псориаза, в качестве системной терапии получали тиосульфат натрия, глюконат кальция, а также физиотерапию. Оставшиеся 8 пациентов, ранее наблюдавшихся в стационаре, помимо стандартного дезинтоксикационного лечения и физиотерапии, получали иммуносупрессивные средства (метотрексат) коротким курсом.

В среднем через 3 нед. после перенесенного COVID-19 все пациенты отметили обострение, причем

псориазический процесс приобрел более распространенный тяжелый характер.

В качестве примера часто наблюдаемого обострения псориаза после коронавирусной инфекции приводим две истории болезни наших пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Больной М., 59 лет, считает себя больным в течение 14 лет, имеет сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию 2-й степени, ожирение 2-й степени, неврастению. При предыдущем пребывании в стационаре выставлен диагноз «Распространенный псориаз, псориазический артрит». В качестве терапии получал метотрексат. По поводу COVID-19 были назначены антибактериальные препараты широкого спектра действия, иммунодепрессанты, противомаларийные средства, антикоагулянты, системные глюкокортикостероиды. Настоящее обострение началось спустя месяц после завершения лечения по поводу коронавирусной инфекции. Псориазический процесс носит распространенный характер, выставлен диагноз «Псориазическая эритродермия, псориазический артрит» (рис. 1).

У пациента М. наблюдались изменения в биохимических показателях крови: значения активности АлТ и АсТ превышали нормальные значения примерно в 1,2 раза. Активность АсТ в крови была в 2,6 раза больше, чем при предыдущем обострении псориаза.

Больной Б., 51 год, считает себя больным в течение 9 лет, имеет сопутствующие заболевания: бронхиальную астму, ожирение 3-й степени, гипертоническую болезнь. При предыдущем пребывании в стационаре диагностирована псориазическая эритродермия. В качестве терапии получал метотрексат. По поводу COVID-19 назначались антибактериальные и противовирусные препараты. Настоящее обострение псориаза началось на фоне терапии коронавирусной инфекции. Через неделю после окончания терапии по поводу COVID-19 поступил в стационар с диагнозом «Псориазическая эритродермия. Токсидермия» (рис. 2).

У пациента Б. биохимический анализ крови показал превышение нормальных значений содержания мочевины в 1,6 раза, активность АлТ на верхней границе референсных значений. Активность АлТ и АсТ была в 1,9 и 1,6 раза выше соответственно, чем при предыдущем обострении псориазического процесса, а уровень мочевины в 3 раза отличался от предыдущего обострения.

Учитывая изменения в биохимических показателях крови у данных пациентов к проводимой дезинтоксикационной терапии и метотрексату, **который может оказывать гепатотоксичное действие**, было добавлено гепатопротекторное средство Фосфоглив, по 2 капсулы 3 раза в день. Через 10 дней отмечена нормализация биохимических показателей у обоих пациентов. У пациента Б. уровень АлТ и АсТ снизился с 44,9 Ед/л до 44,4 Ед/л и с 29,1 Ед/л до 18,2 Ед/л соответственно. У пациента М. уровень АлТ снизился с 55,2 Ед/л до 37,8 Ед/л и уровень АсТ с 42,1 Ед/л до 34,7 Ед/л. Кроме того, наблюдалось значительное улучшение кожного процесса (рис. 3, 4).

Препарат Фосфоглив является фиксированной комбинацией эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) и глицерризированной кислоты (ГК). Эссенциальные фосфолипиды на 30–70% состоят из фосфатидилхолина (ФХ). Он способствует восстановлению структуры и функций поврежденных клеточных мембран [21]. В составе препарата он также обеспечивает повышение биодоступности основного действующего вещества – ГК за счет улучшения ее липофильных свойств [22].

Ключевым фармакологическим эффектом ГК является противовоспалительный. С точки зрения влияния на воспалительный процесс при COVID-19 и псориазе важна ее способность подавлять продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 [23] и ИЛ-17 [24], одновременного увеличения образование противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [25]. Кроме того, в экспериментальных работах была продемонстрирована ее способность угнетать пролиферацию и вызывать апоптоз кератиноцитов [26]. Так как в патогенезе лекарственных поражений печени большое значение имеет оксидативный стресс, нельзя

● **Рисунок 1.** Пациент М. до лечения
● **Figure 1.** Patient M. before treatment



● **Рисунок 2.** Пациент Б. до лечения
● **Figure 2.** Patient B. before treatment



● **Рисунок 3.** Пациент М. через 10 дней лечения
● **Figure 3.** Patient M. after 10 days of treatment



● **Рисунок 4.** Пациент Б. через 10 дней лечения
● **Figure 4.** Patient B. after 10 days of treatment



не отметить антиоксидантное действие ГК, связанное с влиянием на повышение содержания глутатиона в клетках печени, подавлением образования реактивных форм кислорода и связыванием свободных кислородных радикалов [23].

Продемонстрированные на животных моделях эффекты ГК нашли подтверждение и в клинических исследованиях. В нескольких работах были описаны результаты применения Фосфоглива при лекарственных поражениях печени, ассоциированных с длительным назначением противотуберкулезных препаратов, противоопухолевых средств, цитостатиков. Они свидетельствуют о способности препарата статистически и клинически значительно снижать активность АлТ, АсТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы даже без отмены причинного лекарственного препарата, при благоприятном профиле безопасности [27–29].

Обсуждается потенциал ГК в отношении влияния на SARS-CoV-2. Один из возможных механизмов связан с ингибированием 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Следствием является повышение уровня кортизола, стимулирование альдостероновых рецепторов и снижение экспрессии АПФ-2, необходимого для проникновения вируса в клетку [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обострение псориаза после перенесенной инфекции COVID-19 является актуальной проблемой, которую приходится решать дерматологам в современных условиях. Коморбидность псориаза с заболеваниями печени, поражение печени инфекционным процессом, гепатотоксический потенциал лекарственных препаратов, используемых для лечения этих заболеваний, требуют при определении терапевтической тактики глубокого анализа клинической ситуации и индивидуального подхода к каждому пациенту. Общим принципом назначения схемы лечения должен быть ее комплексный характер. Руководствуясь этим принципом, в каждом случае следует оценить целесообразность назначения гепатопротекторов. В свою очередь, принимая решение в пользу этой фармакотерапевтической группы, выбор конкретного препарата должен быть патогенетически обоснованным, опираться на имеющиеся сведения о его эффективности и безопасности, а также накопленный опыт клинического применения.



Поступила / Received 18.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.07.2021
Принята в печать / Accepted 05.07.2021

Список литературы

1. Bardazzi F., Loi C., Sacchelli L., Di Altobrando A. Biologic therapy for psoriasis during the covid-19 outbreak is not a choice. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):320321. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1749545>.
2. Conforti C., Giuffrida R., Dianzani C., Di Meo N., Zalaudek I. Biologic therapy for psoriasis during the COVID-19 outbreak: The choice is to weigh risks and benefits. *Dermatol Ther.* 2020;(4):e1349033. <https://doi.org/10.1111/dth.13490>.
3. Di Lernia V., Goldust M., Feliciani C. Covid-19 infection in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Dermatol Ther.* 2020;(4):e1373933. <https://doi.org/10.1111/dth.13739>.
4. Megna M., Ruggiero A., Marasca C., Fabbrocini G. Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):328–329. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1757605>.
5. Gisondi P., Facheris P., Dapavo P., Piaserico S., Conti A., Naldi L. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the northern Italy experience. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):373–374. <https://doi.org/10.1111/bjd.19158>.
6. Carugno A., Gambini D.M., Raponi F., Vezzoli P., Locatelli A.G.C., Di Mercurio M. et al. COVID-19 and biologics for psoriasis: a high-epidemic area experience—Bergamo, Lombardy, Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):292–294. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.165>.
7. Singh M.K., Mobeen A., Chandra A., Joshi S., Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med.* 2021;130:104219. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104219>.
8. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):3–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.03.002>.
9. Patrick M.T., Zhang H., Wasikowski R., Prens E.P., Weidinger S., Gudjonsson J.E. et al. Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):857–869.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.006>.
10. Panda S., Nanda R., Tripathy P.K. et al. Immuno-inflammatory predictors of disease severity in COVID-19: A systematic review and meta-analysis.

- J Family Med Prim Care.* 2021;10(3):1102–1116. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2196_20.
11. Ozaras R, Berk A, Ucar D.H., Duman H., Kaya F., Mutlu H. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13632. <https://doi.org/10.1111/dth.13632>.
 12. Zeng F., Huang Y., Guo Y., Yin M., Chen X., Xiao L., Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>.
 13. Elmas Ö.F., Demirbaş A., Kutlu Ö., Bağcier F., Metin M.S., Özyurt K. et al. Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13858. <https://doi.org/10.1111/dth.13858>.
 14. Falcão M.B., Pamplona de Góes Cavalcanti L., Filgueiras Filho N.M., Antunes de Brito C.A. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1214–1216. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0276>.
 15. Kutlu Ö., Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13383. <https://doi.org/10.1111/dth.13383>.
 16. Abdelmaksoud A., Goldust M., Vestita M. Comment on "COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action". *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13360. <https://doi.org/10.1111/dth.13360>.
 17. Ebrahimi A., Sayad B., Rahimi Z. COVID-19 and psoriasis: biologic treatment and challenges. *J Dermatolog Treat.* 2020;1–5. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1789051>.
 18. Kara Polat A., Oguz Topal I., Karadag A.S., Aksoy H., Koku Aksu A.E., Ozkur E. et al. The impact of COVID-19 in patients with psoriasis: A multicenter study in Istanbul. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14691. <https://doi.org/10.1111/dth.14691>.
 19. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(5):509–519. <https://doi.org/10.1177/2050640620924157>.
 20. Javorac D., Grahovac L., Manić L., Stojiljković N., Anđelković M., Bulat Z. et al. An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment. *Food Chem Toxicol.* 2020;144:111639. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>.
 21. Василенко И.А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М., Хайретдинова М.Н., Померанцева Т.Я. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов Эссенциале® форте Н, Фосфоглив, Эссливер форте. *РМЖ.* 2013;(13):681–684. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Sravnitelnoye_izucheniye_gepatoprotekturnyh_preparatov_Essenciale%2CAE_Forte_N%2C_Fosfogliv%2C_Essliver_Forte/.
 22. Zhang J., Gao W., Bai S., Chen H. Glycyrrhizic Acid-Phospholipid Complex: Preparation Process Optimization and Therapeutic and Pharmacokinetic Evaluation in Rats. *Lat Am J Pharm.* 2011;30(8):1621–1630. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285759098_Glycyrrhizic_Acid-Phospholipid_Complex_Preparation_Process_Optimization_and_Therapeutic_and_Pharmacokinetic_Evaluation_in_Rats.
 23. Li J.Y., Cao H.Y., Liu P., Cheng G.H., Sun M.Y. Glycyrrhizic Acid in the Treatment of Liver Diseases: Literature Review. *BioMed Research International.* 2014;2014:872139. <https://doi.org/10.1155/2014/872139>.
 24. Yao Z., Fu Y. Glycyrrhizic acid restrains airway inflammation and remodeling in asthma via the TGF-β1/Smad signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2021;21(5):461. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9892>.
 25. Wang Y.M., Wang Y.M. Glycyrrhizic acid prevents enteritis through reduction of NF-κB p65 and p38MAPK expression in rat. *Mol Med Rep.* 2016;13(4):3639–3646. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4981>.
 26. Gao J., Guo J., Nong Y., Mo W., Fang H., Mi J. et al. 18β-Glycyrrhetic acid induces human HaCaT keratinocytes apoptosis through ROS-mediated PI3K-Akt signaling pathway and ameliorates IMQ-induced psoriasis-like skin lesions in mice. *BMC Pharmacology and Toxicology.* 2020;21(1):41. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00419-0>.
 27. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т., Соболев В.В., Корсунская И.М. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;(21):18–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35259359>.
 28. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.В. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;12(184): 96–108. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1502/1432>.
 29. Альева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело.* 2018;(2):74–84. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_2_2018_74.pdf.
 30. Murck H. Symptomatic Protective Action of Glycyrrhizin (Licorice) in COVID-19 Infection? *Front Immunol.* 2020;11:1239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01239>.
 31. Luo P., Liu D., Li J. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;55(6):105995. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105995>.

References

1. Bardazzi F., Loi C., Sacchelli L., Di Altobrando A. Biologic therapy for psoriasis during the covid-19 outbreak is not a choice. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):320321. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1749545>.
2. Conforti C., Giuffrida R., Dianzani C., Di Meo N., Zalaudek I. Biologic therapy for psoriasis during the COVID-19 outbreak: The choice is to weigh risks and benefits. *Dermatol Ther.* 2020;(4):e1349033. <https://doi.org/10.1111/dth.13490>.
3. Di Lernia V., Goldust M., Feliciani C. Covid-19 infection in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Dermatol Ther.* 2020;(4):e1373933. <https://doi.org/10.1111/dth.13739>.
4. Megna M., Ruggiero A., Marasca C., Fabbrocini G. Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):328–329. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1757605>.
5. Gisondi P., Facheris P., Dapavo P., Piaserico S., Conti A., Naldi L. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the northern Italy experience. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):373–374. <https://doi.org/10.1111/bjd.19158>.
6. Carugno A., Gambini D.M., Raponi F., Vezzoli P., Locatelli A.G.C., Di Mercurio M. et al. COVID-19 and biologics for psoriasis: a high-epidemic area experience-Bergamo, Lombardy, Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):292–294. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.165>.
7. Singh M.K., Mobeen A., Chandra A., Joshi S., Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med.* 2021;130:104219. <https://doi.org/10.1016/j.cmbiomed.2021.104219>.
8. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):3–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.03.002>.
9. Patrick M.T., Zhang H., Wasikowski R., Prens E.P., Weidinger S., Gudjonsson J.E. et al. Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):857–869.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.006>.
10. Panda S., Nanda R., Tripathy P.K. et al. Immuno-inflammatory predictors of disease severity in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(3):1102–1116. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2196_20.
11. Ozaras R., Berk A., Ucar D.H., Duman H., Kaya F., Mutlu H. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13632. <https://doi.org/10.1111/dth.13632>.
12. Zeng F., Huang Y., Guo Y., Yin M., Chen X., Xiao L., Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>.
13. Elmas Ö.F., Demirbaş A., Kutlu Ö., Bağcier F., Metin M.S., Özyurt K. et al. Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13858. <https://doi.org/10.1111/dth.13858>.
14. Falcão M.B., Pamplona de Góes Cavalcanti L., Filgueiras Filho N.M., Antunes de Brito C.A. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1214–1216. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0276>.
15. Kutlu Ö., Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13383. <https://doi.org/10.1111/dth.13383>.
16. Abdelmaksoud A., Goldust M., Vestita M. Comment on "COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action". *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13360. <https://doi.org/10.1111/dth.13360>.
17. Ebrahimi A., Sayad B., Rahimi Z. COVID-19 and psoriasis: biologic treatment and challenges. *J Dermatolog Treat.* 2020;1–5. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1789051>.
18. Kara Polat A., Oguz Topal I., Karadag A.S., Aksoy H., Koku Aksu A.E., Ozkur E. et al. The impact of COVID-19 in patients with psoriasis: A multicenter study in Istanbul. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14691. <https://doi.org/10.1111/dth.14691>.
19. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(5):509–519. <https://doi.org/10.1177/2050640620924157>.
20. Javorac D., Grahovac L., Manić L., Stojiljković N., Anđelković M., Bulat Z. et al. An overview of the safety assessment of medicines currently used

- in the COVID-19 disease treatment. *Food Chem Toxicol.* 2020;144:111639. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>.
21. Vasilenko I.A., Dolgova G.V., Sorokoumova G.M., Khayretdinova M.N., Pomerantseva T.Ya. Comparative study of hepatoprotective drugs Essenciale® forte N, Phosphogliv, Essliver forte. *RMGh = RMI.* 2013;(13):681–684. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Sravnitelnoye_izuchenie_gepatoprotekturnykh_preparatov_Essenciale%C2%AE_Forte_N%2C_Fosfogliv%2C_Essliver_Forte/.
 22. Zhang J., Gao W., Bai S., Chen H. Glycyrrhizic Acid-Phospholipid Complex: Preparation Process Optimization and Therapeutic and Pharmacokinetic Evaluation in Rats. *Lat Am J Pharm.* 2011;30(8):1621–1630. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285759098_Glycyrrhizic_Acid-Phospholipid_Complex_Preparation_Process_Optimization_and_Therapeutic_and_Pharmacokinetic_Evaluation_in_Rats.
 23. Li J.Y., Cao H.Y., Liu P., Cheng G.H., Sun M.Y. Glycyrrhizic Acid in the Treatment of Liver Diseases: Literature Review. *BioMed Research International.* 2014;2014:872139. <https://doi.org/10.1155/2014/872139>.
 24. Yao Z., Fu Y. Glycyrrhizic acid restrains airway inflammation and remodeling in asthma via the TGF- β 1/Smad signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2021;21(5):461. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9892>.
 25. Wang Y.M., Wang Y.M. Glycyrrhizic acid prevents enteritis through reduction of NF- κ B p65 and p38MAPK expression in rat. *Mol Med Rep.* 2016;13(4):3639–3646. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4981>.
 26. Gao J., Guo J., Nong Y., Mo W., Fang H., Mi J. et al. 18 β -Glycyrrhetic acid induces human HaCaT keratinocytes apoptosis through ROS-mediated PI3K-Akt signaling pathway and ameliorates IMQ-induced psoriasis-like skin lesions in mice. *BMC Pharmacology and Toxicology.* 2020;21(1):41. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00419-0>.
 27. Denisova Ye.V., Dvoryankova Ye.V., Plijeva K.T., Sobolev V.V., Korsunskaya I.M. Pathology of the hepatobiliary system in patients with psoriasis. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2018;(21):18–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35259359>.
 28. Okovity S.V., Raikhelson K. L., A. V. Volnukhin3, D. A. Kudlai Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;12(184):96–108. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1502/1432>.
 29. Alyeva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. The Treatment of Acute Chemotherapy-induced Liver Injury in Women with Breast Cancer. *Lechebnoe delo.* 2018;2:74–84. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/Ld_2_2018_74.pdf.
 30. Murck H. Symptomatic Protective Action of Glycyrrhizin (Licorice) in COVID-19 Infection? *Front Immunol.* 2020;11:239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01239>.
 31. Luo P., Liu D., Li J. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;55(6):105995. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105995>.

Информация об авторах:

Каткова Ксения Васильевна, врач-дерматолог, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; ORCID: 0000-0002-2683-1035; gladyshvak@gmail.com

Плиева Кристина Тимуровна, врач-дерматолог, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; ORCID: 0000-0001-9351-1034; kristina.plieva.9090@mail.ru

Денисова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; заместитель заведующего филиала по медицинской части, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; ORCID: 0000-0002-4887-284X; evdenissova@rambler.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, главный врач, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; ORCID: 0000-0001-5723-6573; klinderma@inbox.ru

Волнухин Артем Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4; ORCID: 0000-0001-5113-2108; volnuhin81@gmail.com

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; ORCID: 0000-0002-6583-0318; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Ksenia V. Katkova, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; ORCID: 0000-0002-2683-1035; gladyshvak@gmail.com

Kristina T. Plieva, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; ORCID: 0000-0001-9351-1034; kristina.plieva.9090@mail.ru

Elena V. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Deputy Head of the Branch for Medical Affairs, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; ORCID: 0000-0002-4887-284X; evdenissova@rambler.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; ORCID: 0000-0001-5723-6573; klinderma@inbox.ru

Artem V. Volnukhin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 4, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0001-5113-2108; volnuhin81@gmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; ORCID: 0000-0002-6583-0318; marykor@bk.ru

Влияние постпроцедурного ухода на эффективность восстановления кожи и коррекцию побочных эффектов после косметологических процедур

Л.С. Круглова, ORCID: 0000-0002-5044-5265, kruglovals@mail.ru

Е.В. Иконникова✉, ORCID: 0000-0002-8813-9132, evikonnikova@bk.ru

М.А. Авагумян, ORCID: 0000-0003-1898-678X, tyrnrik@yandex.ru

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

Введение. На продолжительность периода заживления кожи и конечный результат косметологических процедур влияет не только протокол лечения и тип выбранной терапии, но и уход за кожей в раннем постпроцедурном периоде.

Цель. Исследовать эффективность и безопасность применения топического средства Траумель® Космо гель у пациентов в раннем постпроцедурном периоде после косметологических процедур, сопровождающихся травматизацией кожного покрова.

Материалы и методы. 20 пациенток женского пола в возрасте от 19 до 49 лет, обратившихся за помощью с целью коррекции возрастных изменений кожи, угрей обыкновенных, рубцовых изменений кожи и получивших процедуру косметологической терапии, сопровождающейся повреждением кожного покрова. Все пациентки были определены в 1-ую группу (20 пациенток). В зависимости от метода косметологического лечения наружное средство Траумель® Космо гель применялось от 2 до 3 раз в день на обработанную область в течение 7 ± 2 дней.

Результаты. По оценке пациентами эффективности и комфортности проводимого лечения, использование медицинского препарата Траумель® Космо гель в раннем постпроцедурном периоде является эффективным и безопасным методом восстановительной терапии кожных покровов и имеет высокую терапевтическую эффективность, что было подтверждено результатами исследования.

Заключение. По результатам проведенной терапии, а также оценки мониторинга дерматологического статуса, индекса качества жизни, субъективной оценке пациента о своей реакции на терапию, считать терапевтическую эффективность высокой, в значительной степени способствующей повышению качества жизни. Траумель® Космо гель является эффективным и безопасным косметическим средством для применения в реабилитационном периоде после проведенного косметологического процедурного лечения.

Ключевые слова: постпроцедурный уход, восстановление кожи, регенерация, повреждение кожи, биоревитализация, инъекционная терапия, лазерная терапия, химические пилинги

Для цитирования: Круглова Л.С., Иконникова Е.В., Авагумян М.А. Влияние постпроцедурного ухода на эффективность восстановления кожи и коррекцию побочных эффектов после косметологических процедур. *Медицинский совет*. 2021;(12):340–346. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-340-346>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of post-procedure care on the effectiveness of skin restoration and correction of side effects after aesthetic procedures

Larisa S. Kruglova, ORCID: 0000-0002-5044-5265, kruglovals@mail.ru

Evgeniya V. Ikonnikova✉, ORCID: 0000-0002-8813-9132, evikonnikova@bk.ru

Maria A. Avagumyan, ORCID: 0000-0003-1898-678X, tyrnrik@yandex.ru

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. The duration of the skin healing period and the final result of cosmetic procedures are influenced not only by the treatment protocol and the type of therapy chosen, but also by skin care in the early post-treatment period.

Aim of study. To study the effectiveness and safety of the use of the topical agent "Traumeel® Cosmo gel" in patients in the early post-treatment period after cosmetic procedures, accompanied by traumatization of the skin.

Materials and methods. 20 female patients aged 19 to 49 years, who sought help for the correction of age-related skin changes, acne vulgaris, scarring of the skin and received the procedure of cosmetological therapy, accompanied by damage to the skin. All patients were assigned to group 1 (20 patients). Depending on the method of cosmetological treatment, the external remedy "Traumeel® Cosmo gel" was applied from 2 to 3 times a day at the treated area for 7 ± 2 days.

Results. According to the patients' assessment of the effectiveness and comfort of the treatment, the use of the "Traumeel® Cosmo gel" in the early post-treatment period is an effective and safe method of regenerative therapy of the skin and has a high therapeutic effectiveness, which was confirmed by the results of the study.

Conclusions. Based on the results of the evaluation of the effectiveness by the doctor and patients, as well as the evaluation of the monitoring of the dermatological status, the quality of life index, the patient's subjective assessment of their response to therapy, consider the therapeutic effectiveness to be high, significantly contributing to the improvement of the quality of life.

Keywords: post-treatment care, skin restoration, regeneration, skin damage, biorevitalization, injection therapy, laser therapy, chemical peels

For citation: Kruglova L.S., Ikonnikova E.V., Avagumyan M.A. The effect of post-procedure care on the effectiveness of skin restoration and correction of side effects after aesthetic procedures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):340–346. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-340-346>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Требования современного общества к сохранению молодости и качества кожи, а также к коррекции эстетических недостатков обуславливают востребованность косметологических процедур, особенно имеющих минимально короткий период восстановления, и их количество неуклонно возрастает с каждым годом.

В связи с этим особенно актуальным представляется поиск постпроцедурного ухода, который способен обеспечить эффективную, быструю и комфортную реабилитацию после косметологической терапии.

Применение таких методов эстетической коррекции, как мезотерапия, биоревитализация, контурная пластика, инъекции ботулотоксина, игольчатый RF-лифтинг, чистки лица, химические пилинги подразумевает наличие быстрого восстановительного периода и минимальное развитие побочных эффектов. Однако ткани могут реагировать на данные манипуляции развитием местных реакций разной степени выраженности, включающих отеки, экхимозы, гематомы, раздражение, эритему, усугубление воспалительных заболеваний (например, обострение акне).

Поэтому формирование финального результата после проведенной процедуры будет напрямую зависеть от качества репарации кожи, на что могут оказать влияние как индивидуальные особенности организма пациента, так и адекватный постпроцедурный уход.

Физиологическая регуляция заживления повреждения кожи – сложный процесс, который зависит от взаимодействия различных типов клеток и медиаторов. Однако увеличение длительности фазы заживления ран или чрезмерная реакция ткани на травму могут препятствовать нормальному заживлению, приводя к образованию длительной эритемы, посттравматической пигментации и рубцов.

В норме повреждения кожи устраняются за счет пролиферации клеток эпителия и стягивания краев раны. Роль реэпителизации может составлять до 80% от механизма закрытия ран [1]. Эпителизация напрямую зависит от таких особенностей раневого дефекта, как его расположение, глубина, размер, наличие/отсутствие микробного загрязнения, а также от особенностей здоровья пациента.

Ограниченные по площади повреждения, которые затрагивают эпидермис и дерму, обычно заживают первичным натяжением при условии наличия сохраненных кожных придатков (сальных и потовых желез). Напротив, глубокие сплошные раневые повреждения характеризуются полным разрушением эпидермиса и дермы, а также более глубоких структур. В таких случаях восстановление утраченной ткани происходит за счет формирования грануляционной ткани (заживление вторичным натяжением), которая замещает дефект до того, как может появиться эпителиальный покров [1, 2].

Поверхностные, чистые раны небольшого размера обычно связаны с короткой продолжительностью гемостатической и воспалительной фазы, т. к. требуется образование довольно ограниченного объема сгустка крови для закрытия раны с последующей зачисткой этой области от небольшого количества клеточных элементов и их производных.

Реэпителизация начинается уже через несколько часов после травмы за счет преобразования неподвижных кератиноцитов базального слоя, находящихся в форме призмы, в плоские мигрирующие кератиноциты [3]. Клетки способны перемещаться навстречу друг другу, чтобы покрыть расстояние, равное примерно 500 мкм, и завершают эпителизацию обычно в течение 8–10 дней [4]. Восстановление поверхности поврежденного эпидермиса мигрирующими кератиноцитами первоначально описывалось термином «скачкообразные» клетки, которые постепенно перемещались друг к другу и на раневое ложе без определенной миграционной активности [5]. Другие авторы, напротив, описывают наличие лидирующих клеток или даже их целых рядов, которые тянут за собой другие кератиноциты, чтобы совместно наползать на раневой дефект [6], – формирование «эпидермального языка» [7].

«Эпидермальный язык» образован передним рядом кератиноцитов, прилегающим к месту раны. Активированные кератиноциты реорганизуют свой цитоскелет, далее следует последующее продвижение по «языку» для распространения по ране уже в более хаотичном порядке [3]. Ведущий ряд активированных кератиноцитов вытягивает остальных за собой и выводит их вперед по матрице раны. Интересно,

что клетки ведущего ряда не мигрируют центростремительно в центр раны, а изменяют свою форму, ослабляют свои межклеточные контакты, перестраиваются и покидают передний край (происходит своеобразная перетасовка) [8]. Достигнув середины раны, контактное торможение останавливает процесс миграции кератиноцитов и закрывает рану [9]. Восстанавливаются прочные межклеточные контакты, и кератиноциты возвращаются к своей стандартной призматической форме, после чего снова начинается обычная эпидермальная стратификация.

Следует отметить, что такой процесс восстановления кожных покровов происходит с целью быстрого и полноценного закрытия раны и предотвращения дальнейшей потери жидкости или присоединения инфекции. Предпосылкой для эффективной эпителизации является нормальное физиологическое состояние экстрацеллюлярного матрикса, который облегчает миграцию кератиноцитов.

Также восстановление образовавшегося клеточного дефицита в ране обычно достигается за счет стволовых клеток, мигрирующих из зоны бугорка волосяного фолликула и межфолликулярной ниши эпидермиса [10].

Неоваскуляризация представляет собой важный компонент полноценного заживления ран, поскольку она оказывает фундаментальное влияние с самого начала после повреждения кожи и до конца ремоделирования раны [11]. Микрососудистая сеть способствует первоначальному гемостазу, уменьшает кровопотерю и создает временный матрикс раны. Цитокины и факторы роста, полученные из сгустков крови, стимулируют ключевые клетки, которые играют решающее значение в процессе заживления. Это временное микроокружение раны представляет собой отправную точку для формирования и регенерации новых сосудов, тем самым обеспечивая питательную перфузию раны и миграцию иммунных клеток [12].

К нарушению процесса репарации кожных покровов может приводить множество причин, например, неблагоприятная микросреда, препятствующая восстановлению кожи, а также гипергликемия, хроническая травматизация, дефицит факторов роста и цитокинов [13].

Целостность здоровой кожи играет важную роль в поддержании физиологического гомеостаза человеческого организма. Существует прямая связь между механизмом заживления и формированием финального эстетического результата косметической процедуры.

Реабилитация кожи после микроповреждений – это многоступенчатый процесс с участием структурных белков, протеаз (ферментов) и факторов роста (естественных соединений, стимулирующих рост клеток). Именно в этот период происходит каскад восстановительных реакций, которые напрямую влияют на выраженность эффекта после косметологического лечения [14].

Использование косметических препаратов в восстановительном постпроцедурном периоде способно влиять на повышение субъективной и объективной приверженности пациентов к лечению. Например, могут значительно уменьшаться такие субъективные ощущения пациента, как боль, покалывание, зуд и жжение, а также оцениваемые врачом объективные признаки, такие как

эритема, отек и шелушение. Кроме того, длительность реабилитационного периода может значительно сократиться, что отражает запросы пациентов, ведущих социально активный образ жизни.

При малоинвазивных косметологических процедурах (мезотерапия, биоревитализация, контурная пластика, инъекции ботулотоксина, чистки лица), которые занимают лидирующие позиции на рынке косметологических услуг [15], основными ожидаемыми побочными эффектами являются кровоизлияния разной степени выраженности, эритема, отечность, раздражение и шелушение кожи, а также воспалительные реакции.

Различные по объему кровоизлияния (экхимозы, гематомы). Все виды крупных и мелких кровоизлияний являются самым распространенным осложнением. Кровоизлияния образуются в результате колюще-режущего действия иглы и давления на окружающие ткани вводимым препаратом. Для лечения данного осложнения чаще всего используются холодные компрессы, назначение витаминов группы К, а также более медленное введение филлера. При этом необходимо заблаговременно предупредить пациента о необходимости прекратить прием различных НПВС, антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов заблаговременно, приблизительно за 2–5 дней до начала выполнения процедуры. Нужно помнить, что их отмена у ряда пациентов с сопутствующей патологией может неблагоприятно сказаться на риске возникновения различных тромбозов, поэтому при повышенной опасности возникновения таких состояний отмена препаратов должна проводиться под контролем коагулограммы и при обязательной консультации терапевта, гематолога и кардиолога.

Отек. Краткосрочный отек является нормальным посттравматическим эффектом и происходит при введении большинства дермальных наполнителей. Вариация длительности отека зависит от используемого препарата, его объема и техники введения. Применение холодного компресса, НПВС и прочих препаратов после проведения процедуры в значительной степени помогает минимизировать данный побочный эффект.

Инфекционные осложнения. Любая процедура, связанная с нарушением целостности кожного покрова, может повышать риск инфицирования. Чаще всего данное осложнение связано с риском распространения патогенных микроорганизмов, постоянно персистирующих на коже, таких как *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*. В большинстве случаев бактериальная инфекция хорошо поддается антибактериальной терапии [16].

Реабилитация после косметологических процедур включает в себя увлажнение, восстановление эпидермального барьера, профилактику осложнений. При возникновении побочных реакций или осложнений – их купирование.

В раннем постпроцедурном периоде широко применяются специализированные наружные средства с целью достижения максимально быстрого, безопасного и комфортного ухода за кожей, подвергшейся травматизации.

Одним из представителей данной группы является косметическое средство Траумель® Космо гель – специ-

ализированный гель для восстановления кожи после агрессивных косметологических процедур (Biologische Heilmittel Heel GmbH/«Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ»). В его состав входит широкий спектр растительных компонентов и одно неорганическое соединение, потенцирующих действие друг друга (противовоспалительное, анальгезирующее, антиэкссудативное, кровоостанавливающее, регенерирующее и иммуномодулирующее действия) [17].

Каждый из ингредиентов обладает определенными свойствами: арника горная (*Arnica montana*) (стимулирует заживление ран и повреждений кожи, способствует рассасыванию гематом; обладает успокаивающими свойствами) [18, с. 14–15]; ноготки лекарственные, календула (*Calendula officinalis*) (имеет бактерицидный эффект; оказывает положительное влияние на процессы заживления микроповреждений кожи; оказывает дерматотоническое действие) [19]; гамамелис виргинский (*Hamamelis virginiana*) (обладает вяжущим, кровоостанавливающим и успокаивающим действием, улучшает тонус кожи) [20]; переступень двудомный (*Bryonia cretica*) (обладает кровоостанавливающими и антибактериальными свойствами) [21]; плющ (*Rhus toxicodendron*) (помогает при эритеме и отечности; обладает ранозаживляющими и антибактериальными свойствами; подходит для ухода за кожей со следами постакне) [22]; волчегородник обыкновенный (*Daphne mezereum*) (обладает успокаивающими свойствами при кожных воспалениях и гнойничковых процессах; помогает облегчить зуд и жжение при заживлении кожи, а также уменьшить эритему)¹; эхинацея (*Echinacea*) (способствует регенерации эпидермиса, оказывая положительное действие при заживлении ран; за счет противовоспалительных и антибактериальных свойств может использоваться для профилактики акне) [23]; эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*) (обладает антибактериальной активностью; способствует предотвращению развития угревой сыпи) [24]; ромашка аптечная (*Matricaria chamomilla*) (способствует уменьшению раздражения, отечности и покраснения кожи; обладает противовоспалительным и антисептическим действием) [25]; окопник лекарственный (*Symphytum officinale*) (обладает противовоспалительным, противомикробным и кровоостанавливающим действием. Способствует восстановлению травмированной кожи, а также снижению болезненности) [26]; маргаритка многолетняя (*Bellis perennis*) (обладает ранозаживляющей активностью, имеет успокаивающий эффект, подходит для ухода за проблемной кожей (гнойничковая сыпь, акне, постакне) [27]; зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (обладает способностью улучшать регенерацию тканей и ускорять заживление поврежденной кожи) [28]; тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*) (за счет содержания дубильных веществ, эфирного масла и хамазулена, тысячелистник способствует снижению воспаления; обладает противо-

аллергическим и ранозаживляющим действием) [29]; сульфид кальция (*Hepar sulfuris*) (применяется при склонности к появлению гнойных воспалительных образований на коже (фурункулов, абсцессов, флегмон, пиодермии)².

Целью данной клинической апробации стало исследование эффективности и безопасности применения топического средства Траумель® Космо гель (специализированный гель для восстановления кожи после агрессивных косметологических процедур) у пациентов в раннем постпроцедурном периоде после косметологических процедур, сопровождающихся травматизацией кожного покрова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 20 пациентов женского пола в возрасте от 19 до 49 лет (медиана составила $38,3 \pm 5,1$ лет), обратившихся за помощью с целью коррекции возрастных изменений кожи, угрей обыкновенных, рубцовых изменений, подписавшие форму информированного согласия и соответствующие критериям включения/невключения в исследование, получавшие процедуру косметологического лечения: механическую и/или ультразвуковую чистку, пилинг, аппаратные процедуры, инъекционные методики лечения.

Возрастные изменения кожи диагностировались у 14 пациентов (70%), угри обыкновенные – у 4 (20%) пациентов, рубцовые изменения кожи – у 2 (10%) пациентов.

В зависимости от метода косметологического лечения, проводимого на втором визите, наружное средство Траумель® Космо гель применялось от 2 до 3 раз в день на обработанную область в течение 7 ± 2 дней.

Косметологические процедуры с нарушением целостности кожных покровов в реабилитационный период способны в значительной степени снижать качество жизни пациентов. Сразу после процедуры косметологического лечения показатели качества жизни по основным параметрам индекса ДИКЖ и индекса ДИШС были повышены: суммарный индекс ДИКЖ после процедуры косметологического лечения у пациентов составил $12,1 \pm 3,4$ балла, суммарный индекс ДИШС после процедуры косметологического лечения у пациентов составил $10,2 \pm 0,6$ балла.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности применения наружного средства Траумель® Космо гель после проведения косметологического процедурного лечения не выявил статистически значимых различий внутри группы в зависимости от вида проводимого косметологического лечения и поставленного диагноза, поэтому сводные статистические данные представлены в среднем по группе пациентов.

Суммарный индекс качества жизни ДИКЖ у пациентов через 7 ± 2 дня после проведения косметологического лечения составил $3,9 \pm 0,2$ балла и улучшился на 66%.

¹ Медицинский справочник: растения и травы. Режим доступа: https://med-tutorial.ru/5_Растенияи+травы/73_B/1316.html.

² Encyclopedia.com. Hepar Sulphuris. Available at: <https://www.encyclopedia.com/medicine/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/hepar-sulphuris>.

Суммарный индекс ДИШС у пациентов через 7 ± 2 дня после проведения косметологического лечения составил $1,9 \pm 0,3$ балла и улучшился на 81%.

Побочные эффекты не наблюдались, переносимость препарата Траумель® Космо гель была высокой.

По данным фотографирования была подтверждена клиническая эффективность постпроцедурной восстановительной терапии с помощью Траумель® Космо гель.

Все пациенты дали высокую оценку органолептических свойств и отметили удобство применения средства Траумель® Космо гель: легкость распределения на коже, хорошую впитываемость, охлаждающее действие, практически отсутствие липкости, значительный успокаивающий и увлажняющий эффект.

Анализ безопасности свидетельствует о том, что в группе пациентов в процессе проведения данной клинической апробации переносимость применяемой терапии была высокой. Нежелательных явлений не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Средства Траумель С (Biologische Heilmittel Heel GmbH/«Биологише Хайльмитель Хеель ГмбХ»), выпускаемые в различных лечебных формах, представляют собой многокомпонентные препараты, оказывающие многоцелевое действие на кожу и другие ткани.

Траумель С широко используется в качестве средства основной или адъювантной терапии при воспалительных заболеваниях органов и тканей. В частности, его назначают при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, а также при посттравматических состояниях (послеоперационный отек мягких тканей, растяжение мышц и связок) [30]. Как и все продукты марки, Траумель® Космо гель предназначен для лечения воспалительных процессов, но благодаря данной лекарственной форме он является оптимальным средством для ухода за поврежденной и проблемной кожей. Траумель® Космо гель разработан для лечения поверхностного кожного воспаления, в отличие от уже известного в медицинской практике лекарственного препарата Траумель® С в виде мази, который назначается при более глубоких воспалительных процес-

сах (обширные травмы кожи, травмы мягких тканей и воспаления опорно-двигательного аппарата).

ВЫВОДЫ

По результатам оценки и показателей индекса ДИКЖ и индекса ДИШС, а также того факта, что в процессе проведения данной клинической апробации у пациентов, применявших Траумель® Космо гель, после проведения косметологического процедурного лечения не наблюдалось нежелательных явлений, требующих его отмены или применения коррекции, данное топическое средство является безопасным.

По результатам оценок врачом и пациентами эффективности, а также оценки мониторинга дерматологического статуса, индекса качества жизни, субъективной оценке пациента о своей реакции на терапию, считать терапевтическую эффективность высокой, в значительной степени способствующей повышению качества жизни.

Таким образом, по оценке пациентами эффективности и комфортности проводимого лечения, использование медицинского препарата Траумель® Космо гель после проведения косметологического процедурного лечения является эффективным и безопасным методом постпроцедурного восстановления кожных покровов и имеет высокую терапевтическую эффективность, что было подтверждено результатами исследования. Также пациенты отметили благоприятное влияние охлаждающего эффекта, который значительно облегчал состояние пациентов в первые сутки после процедуры, когда реакция кожи на повреждение была максимально выраженной. В результате проведенных исследований установлено, что Траумель® Космо гель является эффективным и безопасным косметическим средством для применения в реабилитационном периоде после проведенного косметологического процедурного лечения, в связи с чем его можно рекомендовать для использования в широкой клинической практике. Это подтверждается результатами клинической апробации. 

Поступила / Received 07.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2021

Принята в печать / Accepted 23.06.2021

Список литературы

- Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. *Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 238 с. Режим доступа: https://medknigazservis.ru/wp-content/uploads/2021/01/NF0019363.files_.pdf.
- Knobloch K., Vogt P.M. Die rekonstruktive Sequenz des 21. Jahrhunderts. *Chirurg*. 2010;81(5):441–446. <https://doi.org/10.1007/s00104-010-1917-3>.
- Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J Cell Commun Signal*. 2016;10(2):103–120. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0330-1>.
- Rittié L., Sachs D.L., Orringer J.S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelialization of human wounds. *Am J Pathol*. 2013;182(1):163–171. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.09.019>.
- Krawczyk W.S. A pattern of epidermal cell migration during wound healing. *J Cell Biol*. 1971;49(2):247–263. <https://doi.org/10.1083/jcb.49.2.247>.
- Farooqui R., Fenteany G. Multiple rows of cells behind an epithelial wound edge extend cryptic lamellipodia to collectively drive cell-sheet movement. *J Cell Sci*. 2004;118(1):51–63. <https://doi.org/10.1242/jcs.01577>.
- Stone R.C., Pastar I., Ojeh N., Chen V., Liu S., Garzon K.I., Tomic-Canic M. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):495–506. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2464-0>.
- Jacinto A., Martinez-Arias A., Martin P. Mechanisms of epithelial fusion and repair. *Nat Cell Biol*. 2001;3(5):E117–123. <https://doi.org/10.1038/35074643>.
- Santoro M.M., Gaudino G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelialization during wound healing. *Exp Cell Res*. 2005;304(1):274–286. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.10.033>.
- Pastar I., Stojadinovic O., Yin N.C., Ramirez H., Nusbaum A.G., Sawaya A. et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv Wound Care*. 2014;3(7):445–464. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0473>.
- Dulmovits B.M., Herman I.M. Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(11):1800–1812. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.06.031>.
- Sorg H., Krueger C., Vollmar B. Intravital insights in skin wound healing using the mouse dorsal skin fold chamber. *J Anat*. 2007;211(6):810–818. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00822.x>.

13. Demidova-Rice T.N., Durham J.T., Herman I.M. Wound healing angiogenesis: innovations and challenges in acute and chronic wound healing. *Adv Wound Care*. 2012;1(1):17–22. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0308>.
14. Юсова Ж.Ю., Кузнецова А.О., Соколова-Меркурьева А.В. Реабилитация кожи после агрессивных процедур. *Пластическая хирургия и косметология*. 2013;(3):447–453. Режим доступа: https://wiki.plasmolifting.ru/index.php?title=Реабилитация_кожи_после_агрессивных_процедур.
15. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics. *Aesthet Surg J*. 2018;38(3 Suppl):1–24. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy132>.
16. Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Генслер Е.М. Проблемы инъекционной косметологии: обзор осложнений и методов их коррекции. *Медицинский алфавит*. 2020;6:79–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-79-82>.
17. Пилипович А.А. Эффективность препарата Траумель® с точки зрения доказательной медицины. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):146–151. Режим доступа: https://www.heel-russia.ru/media/downloads_pdf/heel_medicines_ru_1/3ru_mm_march_2017_consium_medicum_2_neurology_reumatology_pilipovich_aa_article_based_on_van_haselen_evidence_article_traumeel.pdf.
18. Сафонов Н.Н. *Полный атлас лекарственных растений*. М.: Эксмо; 2011. 312 с. Режим доступа: <https://litportal.ru/avtory/nikolay-safonov/knigapolnyy-atlas-lekarstvennyh-rasteniy-723887.html>.
19. Akhtar N., Zaman S.U., Khan B.A., Amir M.N., Ebrahimzadeh M.A. Calendula extract: effects on mechanical parameters of human skin. *Acta Pol Pharm*. 2011;68(5):693–701. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21928714>.
20. Trüeb R.M. North american virginian witch hazel (hamamelis virginiana): based scalp care and protection for sensitive scalp, red scalp, and scalp burn-out. *Int J Trichology*. 2014;6(3):100–103. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.139079>.
21. Кароматов И.Д., Асадова Ш.И. Лечебные свойства растения брioniya двудомная, переступень. *Биология и интегративная медицина*. 2018;22(5):53–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechebnye-svoystva-rasteniya-brioniya-dvudomnaya-perestupen/viewer>.
22. Gumushan-Aktas H., Altun S. Effects of Hedera helix L. extracts on rat prostate cancer cell proliferation and motility. *Oncol Lett*. 2016;12(4):2985–2991. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4941>.
23. Kilic A., Harder A., Reich H., Knie U., Masur C., Abels C. Efficacy of hydrophilic or lipophilic emulsions containing Echinacea purpurea extract in treatment of different types of pruritus. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2018;11:591–602. <https://doi.org/10.2147/CCID.S172518>.
24. Hudson J.B. Applications of the Phytomedicine Echinacea purpurea (Purple Coneflower) in Infectious Diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:769896. <https://doi.org/10.1155/2012/769896>.
25. Singh O., Khanam Z., Misra N., Srivastava M.K. Chamomile (Matricaria chamomilla L.): An overview. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(9):82–95. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79103>.
26. Staiger C. Comfrey: a clinical overview. *Phytother Res*. 2012;26(10):1441–1448. <https://doi.org/10.1002/ptr.4612>.
27. Karakaş F.P., Karakaş A., Boran Ç., Türker A.U., Yalçın F.N., Bilensoy E. The evaluation of topical administration of Bellis perennis fraction on circular excision wound healing in Wistar albino rats. *Pharm Biol*. 2012;50(8):1031–1037. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.656200>.
28. Uslusoy F., Naziroğlu M. An extract of Hypericum perforatum induces wound healing through inhibitions of Ca²⁺ mobilizations, mitochondrial oxidative stress and cell death epithelial cells: involvement of TRPM2 channels. *Biocell*. 2019;43(4):271–283. Available at: <https://www.techscience.com/biocell/v43n4/38127>.
29. Gawel-Beben K., Strzypek-Gomółka M., Czop M., Sakipova Z., Gtowniak K., Kukula-Koch W. Achillea millefolium L. and Achillea biebersteinii Afan. Hydroglycolic extracts-bioactive ingredients for cosmetic use. *Molecules*. 2020;25(15):3368. <https://doi.org/10.3390/molecules25153368>.
30. Ван Хазелен Р. Лекарственный препарат Траумель С: интегративный обзор доказательств эффективности. *Врач*. 2017;(3):47–51. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-03-12.pdf>.

References

1. Manturova N.E., Kruglova L.S., Sten'ko A.G. *Skin scars. Clinical signs, diagnosis and treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 238 p. (In Russ.) Available at: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2021/01/NF0019363.files_.pdf.
2. Knobloch K., Vogt P.M. Die rekonstruktive Sequenz des 21. Jahrhunderts. *Chirurg*. 2010;81(5):441–446. <https://doi.org/10.1007/s00104-010-1917-3>.
3. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J Cell Commun Signal*. 2016;10(2):103–120. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0330-1>.
4. Rittié L., Sachs D.L., Orringer J.S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelialization of human wounds. *Am J Pathol*. 2013;182(1):163–171. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.09.019>.
5. Krawczyk W.S. A pattern of epidermal cell migration during wound healing. *J Cell Biol*. 1971;49(2):247–263. <https://doi.org/10.1083/jcb.49.2.247>.
6. Farooqui R., Fenteany G. Multiple rows of cells behind an epithelial wound edge extend cryptic lamellipodia to collectively drive cell-sheet movement. *J Cell Sci*. 2004;118(1):51–63. <https://doi.org/10.1242/jcs.01577>.
7. Stone R.C., Pastar I., Ojeh N., Chen V., Liu S., Garzon K.I., Tomic-Canic M. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):495–506. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2464-0>.
8. Jacinto A., Martinez-Arias A., Martin P. Mechanisms of epithelial fusion and repair. *Nat Cell Biol*. 2001;3(5):E117–123. <https://doi.org/10.1038/35074643>.
9. Santoro M.M., Gaudino G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelialization during wound healing. *Exp Cell Res*. 2005;304(1):274–286. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.10.033>.
10. Pastar I., Stojadinovic O., Yin N.C., Ramirez H., Nusbaum A.G., Sawaya A. et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv Wound Care*. 2014;3(7):445–464. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0473>.
11. Dulmovits B.M., Herman I.M. Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(11):1800–1812. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.06.031>.
12. Sorg H., Krueger C., Vollmar B. Intravital insights in skin wound healing using the mouse dorsal skin fold chamber. *J Anat*. 2007;211(6):810–818. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00822.x>.
13. Demidova-Rice T.N., Durham J.T., Herman I.M. Wound healing angiogenesis: innovations and challenges in acute and chronic wound healing. *Adv Wound Care*. 2012;1(1):17–22. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0308>.
14. Yusova J.Yu., Kuznetsova A.O., Sokolova-Merkurjeva A.V. Skin recovery following aggressive procedures. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya = Plastic Surgery and Cosmetology*. 2013;(3):447–453. (In Russ.) Available at: https://wiki.plasmolifting.ru/index.php?title=Реабилитация_кожи_после_агрессивных_процедур.
15. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics. *Aesthet Surg J*. 2018;38(3 Suppl):1–24. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy132>.
16. Ikonnikova E.V., Gensler E.M. Problems of injection cosmetology: review of complications and methods for their correction. *Meditsinskij alfabit = Medical alphabet*. 2020;(6):79–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-79-82>.
17. Pilipovich A.A. The efficacy of Traumeel® S in terms of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):146–151. (In Russ.) Available at: https://www.heel-russia.ru/media/downloads_pdf/heel_medicines_ru_1/3ru_mm_march_2017_consium_medicum_2_neurology_reumatology_pilipovich_aa_article_based_on_van_haselen_evidence_article_traumeel.pdf.
18. Safonov N.N. *Complete atlas of medicinal plants*. Moscow: Eksmo; 2011. 312 p. (In Russ.) Available at: <https://litportal.ru/avtory/nikolay-safonov/knigapolnyy-atlas-lekarstvennyh-rasteniy-723887.html>.
19. Akhtar N., Zaman S.U., Khan B.A., Amir M.N., Ebrahimzadeh M.A. Calendula extract: effects on mechanical parameters of human skin. *Acta Pol Pharm*. 2011;68(5):693–701. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21928714>.
20. Trüeb R.M. North american virginian witch hazel (hamamelis virginiana): based scalp care and protection for sensitive scalp, red scalp, and scalp burn-out. *Int J Trichology*. 2014;6(3):100–103. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.139079>.
21. Karomatov I.D., Asadova Sh.I. Therapeutic properties of the plant redberry bryony, bryony. *Biologiya i integrativnaya meditsina = Biology and Integrative Medicine*. 2018;22(5):53–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechebnye-svoystva-rasteniya-brioniya-dvudomnaya-perestupen/viewer>.
22. Gumushan-Aktas H., Altun S. Effects of Hedera helix L. extracts on rat prostate cancer cell proliferation and motility. *Oncol Lett*. 2016;12(4):2985–2991. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4941>.
23. Kilic A., Harder A., Reich H., Knie U., Masur C., Abels C. Efficacy of hydrophilic or lipophilic emulsions containing Echinacea purpurea extract in treatment of different types of pruritus. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2018;11:591–602. <https://doi.org/10.2147/CCID.S172518>.

24. Hudson J.B. Applications of the Phytomedicine Echinacea purpurea (Purple Coneflower) in Infectious Diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:769896. <https://doi.org/10.1155/2012/769896>.
25. Singh O., Khanam Z., Misra N., Srivastava M.K. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacogn Rev.* 2011;5(9):82–95. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79103>.
26. Staiger C. Comfrey: a clinical overview. *Phytother Res.* 2012;26(10):1441–1448. <https://doi.org/10.1002/ptr.4612>.
27. Karakaş F.P., Karakaş A., Boran Ç., Türker A.U., Yalçın F.N., Bilensoy E. The evaluation of topical administration of *Bellis perennis* fraction on circular excision wound healing in Wistar albino rats. *Pharm Biol.* 2012;50(8):1031–1037. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.656200>.
28. Uslusoy F., Nazıroğlu M. An extract of *Hypericum perforatum* induces wound healing through inhibitions of Ca²⁺ mobilizations, mitochondrial oxidative stress and cell death epithelial cells: involvement of TRPM2 channels. *Biocell.* 2019;43(4):271–283. Available at: <https://www.techscience.com/biocell/v43n4/38127>.
29. Gawet-Bęben K., Strzpek-Gomółka M., Czop M., Sakipova Z., Głowniak K., Kukula-Koch W. *Achillea millefolium* L. and *Achillea biebersteinii* Afan. Hydroglycolic extracts-bioactive ingredients for cosmetic use. *Molecules.* 2020;25(15):3368. <https://doi.org/10.3390/molecules25153368>.
30. Van Haselen R. The antihomotoxic medication Traumeel S: an integrative review of the evidence of its efficacy. *Vrach = The Doctor.* 2017;3(3):47–51. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-03-12.pdf>.

Информация об авторах:

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; kruglovals@mail.ru

Иконникова Евгения Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; evikonnikova@bk.ru

Авагумян Мария Армаисовна, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; tyrnrik@yandex.ru

Information about the authors:

Larisa S. Kruglova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; kruglovals@mail.ru

Evgeniya V. Ikonnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; evikonnikova@bk.ru

Maria A. Avagumyan, Applicant for the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; tyrnrik@yandex.ru

Место протеогликанов в терапии алопеций разного генеза

Л.Р. Сакания^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2027-5987

О.О. Мельниченко², ORCID: 0000-0002-0522-3225, dr.melnichenko@gmail.com

А.Л. Пирузян¹, ORCID: 0000-0001-8039-8474, pirstas2000@hotmail.com

И.М. Корсунская^{1✉}, ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, Селезневская ул., д. 20

Резюме

Выпадение волос всегда остается актуальной проблемой в современном мире. Хотя данное состояние и не является жизнеугрожающим, оказывает сильное влияние на качество жизни пациентов. Многие факторы влияют на состояние волосяного покрова: возраст, семейный анамнез, курение, питание и др. Формы алопеций разнообразны, и задача специалиста – правильно определить причину нарушения цикла роста волос посредством тщательного сбора анамнеза.

В патогенезе андрогенетической алопеции основная роль отводится изменениям гормонального статуса. Для телогеновой потери волос провоцирующим фактором может послужить стресс, прием лекарственных препаратов, беременность или другое заболевание. Так, например, на данный момент значительное количество пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, сталкиваются с потерей волос через несколько месяцев после выздоровления.

Несмотря на разнообразие первопричин выпадения волос, принцип терапии един – элиминация триггера и подбор средств для нормализации естественного цикла роста волос. В данном ключе перспективным выглядит применение средств, содержащих протеогликаны, – специфичные белки, участвующие в регуляции цикла роста волос. Многочисленные исследования демонстрируют эффективность таких протеогликанов, как версикан, декорин и синдекан. Они активируют рост волос и способствуют продлению фазы анагена. Данное влияние протеогликанов дает возможность говорить об их хороших терапевтических и даже профилактических свойствах применительно к проблеме потери волос.

Ключевые слова: протеогликаны, алопеция, диффузное поредение волос, телогеновая потеря волос, профилактика

Для цитирования: Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Место протеогликанов в терапии алопеций разного генеза. *Медицинский совет*. 2021;(12):347–351. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-347-351>.

Конфликт интересов: Статья опубликована при поддержке компании Гленмарк. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Role of proteoglycans in the treatment of alopecia of various genesis

Luiza R. Sakaniya^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2027-5987

Olga O. Melnichenko², ORCID: 0000-0002-0522-3225, dr.melnichenko@gmail.com

Anastas L. Piruzyan¹, ORCID: 0000-0001-8039-8474, pirstas2000@hotmail.com

Irina M. Korsunskaya^{1✉}, ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Hair loss has always been and remains an urgent challenge in the world today. Although this condition is not life-threatening, it still has a strong impact on the patients' quality of life. Hairlines are affected by multiple factors including age, family history, smoking, nutrition, etc. Alopecia can take many forms, and the specialist's objective is to determine the correct cause of the disorder of hair growth cycle by taking a medical history from a patient.

The key role in the pathogenesis of androgenetic alopecia is assigned to changes in hormonal status. Telogen effluvium can be triggered by stress, medication, pregnancy, or other medical conditions. For instance, the high number of patients who have had COVID-19 are now faced with hair loss a few months after recovery.

Despite the variety of underlying causes of hair loss, the principle of therapy is the same – the elimination of the trigger and the selection of drugs to normalize the natural hair growth cycle. In this case, the use of drugs containing proteoglycans that are specific proteins involved in the regulation of the hair growth cycle looks promising. Numerous studies demonstrate the efficacy of such proteoglycans as versican, decorin, and syndecan. They activate hair growth and help prolong the anagen phase. This effect of proteoglycans affords to speak about their good therapeutic and even prophylactic properties applied to the problem of hair loss.

Keywords: proteoglycans, alopecia, diffuse hair thinning, telogen effluvium, prevention

For citation: Sakania L.P., Melnichenko O.O., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M. Role of proteoglycans in the treatment of alopecia of various genesis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):347–351. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-347-351>.

Conflict of interest: This article was published with the support of Glenmark. This did not affect the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Выпадение волос неопасно для жизни, но доставляет беспокойство и существенно влияет на качество жизни пациента. По данным одного исследования, 40% женщин испытали проблемы в браке, а 64% имели трудности в карьере, которые они приписали выпадению волос [1].

Примерно 49% женщин могут страдать от выпадения волос на протяжении всей своей жизни, причем диффузное поредение волос является наиболее частой формой женской алопеции [2]. Заболеваемость неуклонно растет с возрастом у представителей всех этнических групп. Так, например, распространенность с поправкой на возраст среди взрослых австралийских женщин европейского происхождения составляют >32% [3–5]. Кроме возраста, факторы риска алопеций включают семейный анамнез, курение, повышенный уровень глюкозы натощак и воздействие ультрафиолетового света > 16 ч в неделю.

Пациенты с выпадением волос часто сначала консультируются с фармацевтом и только при неэффективности предложенных средств обращаются к специалисту.

ДИАГНОСТИКА АЛОПЕЦИИ

Задача врача – начать обследование с подробного анамнеза и физического осмотра. Врачу для того, чтобы понять, какая из нескольких существующих форм выпадения волос развилась у конкретного пациента, необходимо учитывать физиологию роста волоса. Волосы растут в три фазы: анаген (активный рост, около 90% волос), катаген (дегенерация, менее 10% волос) и телоген (покой, от 5 до 10% волос). Волосы выпадают во время фазы телогена.

Анамнеза и физического обследования часто бывает достаточно, чтобы определить конкретную этиологию выпадения волос. Удобно разделить различные причины на очаговую и диффузную этиологии и действовать соответственно. Точечное выпадение волос часто происходит из-за очаговой алопеции, опоясывающего лишая на голове и трихотилломании. Диффузное выпадение волос обычно происходит из-за нарушений в фазе телогена или анагена. Андрогенетическая алопеция может быть диффузной и иметь определенный характер (по мужскому или по женскому типу), но может прогрессировать и до полного облысения.

Андрогенетическая алопеция – наиболее частая форма выпадения волос у мужчин и женщин и нормальный физиологический вариант. Это наиболее распространенная среди белых мужчин форма: 30, 40 и 50% страдают андрогенетической алопецией в 30, 40 и 50 лет соответственно [6]. Хотя это заболевание реже встречается

у женщин, ему может быть подвержено 38% женщин старше 70 лет [7]. Многие пациенты с андрогенетической алопецией имеют семейный анамнез данного состояния.

Диффузное поредение волос происходит в зависимости от пола. У мужчин обычно наблюдается битемпоральное поредение: выпадение волос в лобной области и на макушке или полное выпадение волос с остаточными волосами на затылке и височной области [8]. У женщин обычно наблюдается диффузное выпадение волос на макушке с сохранением лобной линии роста волос. У некоторых женщин наблюдается поредение на боковой поверхности черепа. Общие состояния, имитирующие андрогенетическую алопецию, включают заболевание щитовидной железы, железодефицитную анемию и недоедание.

Телогеновая алопеция – это нерубцовая невоспалительная алопеция, которая возникает относительно внезапно, с одинаковой частотой встречаемости между полами и возрастными группами. Это происходит, когда большое количество волос входит в фазу телогена и выпадает через три-пять месяцев после воздействия физиологического или эмоционального стресса. Список провоцирующих факторов обширен и включает тяжелые хронические заболевания, беременность, хирургическое вмешательство, высокую температуру, недоедание, тяжелые инфекции и эндокринные нарушения. К списку лекарственных средств, способных спровоцировать телогеновое выпадение волос, относятся ретиноиды, антикоагулянты, противосудорожные препараты, бета-блокаторы и антигипертензивные препараты; еще одна возможная причина – прекращение приема оральных контрацептивов [9].

Пациенты с телогеновой алопецией могут иметь симптомы основного заболевания, но часто заболевание протекает и бессимптомно. Пациенты нередко замечают, что в душе или на щетке для волос остаются волосы. В этом случае их следует попросить вспомнить любые потенциальные триггеры за два-пять месяцев до начала подобного состояния. Телогеновое выпадение обычно проходит самостоятельно в течение двух-шести месяцев. Лечение включает устранение первопричины и снятие стресса. По возможности следует прекратить прием потенциально провоцирующих лекарств. Телогеновое выпадение волос может длиться годами, если основная причина не исчезает.

На сегодняшний день известно, что причиной андрогенетической алопеции и телогенового выпадения волос может стать и COVID-19. Также факторами, провоцирующими выпадение волос, могут быть как андрогены, участвующие в патогенезе коронавирусной инфекции, так и лекарственные препараты для терапии заболевания. Конечно же, нельзя исключать и мощнейшее действие стресса при COVID-19. В большинстве случаев потеря волос вследствие коронавирусной инфекции носит диф-

фузный характер и проявляется спустя несколько месяцев после перенесенного заболевания [10].

Анагеновое выпадение волос – это anomальное диффузное выпадение волос (обычно резкое) во время фазы анагена из-за события, которое нарушает митотическую или метаболическую активность волосающего фолликула. Частота дистрофии анагена после химиотерапии составляет примерно 65% [11]; чаще всего связано с циклофосфамидом, нитрозомочевинной и доксорубицином (адриамицином). Другие лекарственные средства, вызывающие заболевание, включают тамоксифен, аллопуринол, леводопу, бромкриптин (парлодел) и токсины, такие как висмут, мышьяк и золото. Пациенты обычно обращаются с диффузным выпадением волос, которое начинается через несколько дней или недель после воздействия химиотерапевтического агента и наиболее очевидно через один или два месяца [12].

ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Все эти состояния требуют назначения терапии, направленной на восстановление нормального цикла роста волос. На сегодняшний день весьма перспективным направлением считается заместительная терапия протеогликанов – особая методика интенсивного насыщения организма специфическими белками протеогликанов. В большинстве случаев причиной выпадения волос является нарушение цикла роста волос из-за снижения количества протеогликанов в структуре волосающего фолликула. Установлено, что для оптимальной модуляции нормального роста волос такие специфические протеогликановые белки, как версикан, декорин и синдекан, должны присутствовать в определенных концентрациях как внутри волосающего фолликула, так и вокруг него. Снижение содержания протеогликанов в волосающем фолликуле сопровождается развитием состояния, при котором угасает активность селективных протеогликанов дермального сосочка, что, в свою очередь, приводит к увеличению выпадения волос, ограничению их роста и снижению качества волос. Кроме того, одновременно уменьшается производство протеогликанов фибробластами. Фолликул, теряя протеогликановые белки, не может нормально функционировать, развивается фолликулярная гипогликания, приводящая к протеогликановой фолликулярной атрофии и миниатюризации волосающих фолликулов [13].

Исторически идея лечения выпадения волос с помощью пероральных протеогликанов возникла в конце 1970-х гг. как плод научных усилий Яна Вадстайна и Эрлинга Тома. Эта гипотеза была подтверждена клиническим исследованием, проведенным в 1991 г. [14]. После этого открытия в исследовательских центрах в Дании, Норвегии и Швеции были предприняты большие усилия по созданию особой смеси протеогликанов, извлеченных из ферментов, для лечения проблем с выпадением волос. Было обнаружено, что полученный продукт (Nourkrin® с комплексом Marilex, Pharma Medico Aps, Орхус, Дания) дает многообещающие результаты в различных клинических условиях [15–17].

Активным компонентом Nourkrin® является натуральный комплекс Marilex. Основанием для его разработки послужил тот факт, что для обеспечения терапевтического эффекта получить достаточное количество протеогликанов из дермы достаточно сложно. Была проведена ферментативная экстракция специфического хряща рыб, в ходе которой были получены протеогликановые белки, имитировавшие протеогликановые белки тела и головы человека. Данный комплекс характеризуется высоким соотношением специфических протеогликанов, участвующих в сохранении здорового физиологического состояния человеческих волосающих фолликулов: версикана, декорина, синдекана. Помимо комплекса Marilex, в состав продукта Nourkrin® входят биотин и витамин С, восполняющие недостаток питательных веществ в волосающем фолликуле.

Синдекан преимущественно определяется в эпителиальных клетках волосающего фолликула и участвует в активации роста волос. Вторым важным протеогликаном считается версикан. Он индуцирует фазу анагена за счет концевых доменов. Максимальные уровни версикана определяются в фазе анагена в богатых протеогликановыми мезенхимальными частями фолликула – дермальном сосочке. Принудительная экспрессия версикана восстанавливает способность клеток индуцировать рост волоса. Декорин также активно работает в фазе анагена в связке с версиканом и полностью исчезает к концу телогена [18].

Пероральный прием Nourkrin® с комплексом Marilex вводит комбинацию биоактивных протеогликанов в желудочно-кишечный тракт, которые могут как влиять на баланс микробиоты кишечника, так и оказывать системные эффекты. Поскольку фармакокинетические данные показывают, что как интактные протеогликановые белки, так и продукты их распада всасываются в кровоток, можно предположить, что они достигают волосающих фолликулов и увеличивают содержание в них протеогликанов. Особенностью протеогликанов также является высокое содержание углеводов, на долю которых приходится 90–95% общей массы. Углеводные цепи обеспечивают защиту белковой матрицы, что позволяет протеогликанам оставаться устойчивыми к расщеплению в проксимальном отделе желудочно-кишечного тракта и сохранять свои биологически активные свойства [19].

Безопасность и эффективность данного средства были изучены в нескольких клинических исследованиях как у мужчин, так и у женщин с алопецией разной этиологии. Так, в исследовании с участием 55 пациентов, большинство из которых были мужского пола, в период наблюдения в группе Nourkrin® количество и плотность волос уже после шести месяцев увеличились на 35,7%, в группе плацебо – лишь на 1,5%. Однако продолжение приема Nourkrin® до 12 мес. привело к значительным объективным улучшениям плотности волос на коже головы, скорости роста волос и уменьшению спонтанного выпадения волос (поздний эффект), что привело к значительно более высокому удовлетворению от лечения и повышению качества жизни. Nourkrin® хорошо переносился и не вызывал серьезных побочных эффектов [17]. В другом исследовании с участием пациенток женского пола

с алопецией через три месяца приема Nourkrin® у 92,1% испытуемых наблюдалось улучшение роста волос; 93,8% отметили, что качество и внешний вид их волос улучшились; 77,2% почувствовали уверенность в себе и удовлетворенность качеством волос. При продолжении курса в течение шести месяцев степень удовлетворенности увеличилась до 96,49% относительно роста волос, 97,37% относительно внешнего вида волос и 80,70% относительно уверенности в себе. В конце исследования 98,25% женщин с выпадением волос выразили общее удовлетворение результатом лечения. Никаких существенных побочных эффектов, связанных с Nourkrin®, зарегистрировано не было [20]. По результатам опроса 3 000 женщин в Великобритании, принимавших Nourkrin®, 62,5% отмечали улучшение состояния волос и рост новых волос уже через 2 мес. приема Nourkrin®, 70% – через 6 мес., 83% – через 12 мес. [15]. Описаны успешные случаи при-

менения Nourkrin® при лечении различных форм алопеции и среди российских пациентов [13, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Что касается телогенового выпадения волос, протеоглики с эффектами, вызывающими анаген и задерживающими катаген, теоретически могут служить профилактическим или терапевтическим средством при всех формах телогенового выпадения волос, особенно при обычном послеродовом. Nourkrin® – единственный продукт в России, содержащий специальный комплекс протеогликанов, его можно применять как отдельно, так и в комплексе с другими методами лечения выпадения волос.



Поступила/ Received 25.06.2021

Поступила после рецензирования/ Revised 16.07.2021

Принята в печать/ Accepted 16.07.2021

Список литературы

1. Brough K.R., Torgerson R.R. Hormonal therapy in female pattern hair loss. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1):53–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.01.001>.
2. Dinh Q.Q., Sinclair R. Female pattern hair loss: Current treatment concepts. *Clin Interv Aging.* 2007;2(2):189–199. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18044135/>.
3. Sinclair R.D. Female pattern hair loss: A pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):104–109. <https://doi.org/10.1111/ijd.13838>.
4. Vujovic A., Del Marmol V. The female pattern hair loss: Review of etiology, pathogenesis and diagnosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:767628. <https://doi.org/10.1155/2014/767628>.
5. Rathnayake D., Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin.* 2010;28(3):611–618. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.03.011>.
6. Wang T.L., Zhou C., Shen Y.W., Wang X.Y., Ding X.L., Tian S. et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. *Br J Dermatol.* 2010;162(4):843–847. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09640.x>.
7. Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1620–1630. <https://doi.org/10.1056/NEJMc072110>.
8. Price V.H. Treatment of hair loss. *N Engl J Med.* 1999;341(13):964–973. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909233411307>.
9. Federman D.G., Chanko E.H. Goodheart's Photoguide to Common Skin Disorders: Diagnosis and Management. *JAMA.* 2004;301(23):2500–2501. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.882>.
10. Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Потеря волос на фоне новой коронавирусной инфекции: подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2021;(8):77–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-77-80>.
11. McGarvey E.L., Baum L.D., Pinkerton R.C., Rogers L.M. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract.* 2001;9(6):283–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11879330/>.
12. Заместительная терапия специфичными протеогликанами в лечении алопеции. *Эффективная фармакология.* 2021;17(1):32–40. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/zamestitelnaya_terapiya_spetsifichny-mi_proteoglikanami_v_lechenii_alopetsii_xv_nauchnoprakticheskaya.html.
13. Lassus A., Jekkanen L., Happonen H.P., Santalahti J. Immedeen for the treatment of degenerated skin in females. *J Int Med Res.* 1991;19(2):147–152. <https://doi.org/10.1177/030006059101900208>.
14. Kingsley D., Thom E. Cosmetic hair treatments improve quality of life in women with female pattern hair loss. *J Appl Cosmetol.* 2012;30(2):49–59. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286661868_Cosmetic_hair_treatments_improve_quality_of_life_in_women_with_female_pattern_hair_loss.
15. Thom E. Efficacy and tolerability of Hairgain in individuals with hair loss: a placebo-controlled, double-blind study. *J Int Med Res.* 2001;29(1):2–6. <https://doi.org/10.1177/147323000102900101>.
16. Thom E. Nourkrin: objective and subjective effects and tolerability in persons with hair loss. *J Int Med Res.* 2006;34(5):514–519. <https://doi.org/10.1177/147323000603400508>.
17. Wadstein J., Thom E., Gadzhigorieva A. Integral Roles of Specific Proteoglycans in Hair Growth and Hair Loss: Mechanisms behind the Bioactivity of Proteoglycan Replacement Therapy with Nourkrin® with Marilex® in Pattern Hair Loss and Telogen Effluvium. *Dermatol Res Pract.* 2020;2020:8125081. <https://doi.org/10.1155/2020/8125081>.
18. Couchman J.R. Hair follicle proteoglycans. *J Invest Dermatol.* 1993;101(1 Suppl): 60S–64S. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326155/>.
19. Thom E., Wadstein J. Treating Female Diffuse Hair Loss using Nourkrin® Woman (with Marilex®) – An Open-label, Subjective, Outcome Study on Hair Growth and Appearance, Self-Confidence and Treatment Satisfaction. *J Clin Dermatol Ther.* 2019;5:037. <https://doi.org/10.24966/CDT-8771/100037>.
20. Актуальные возможности лечения разных форм алопеции. XIV Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов». Сателлитный симпозиум компании «Ленмарк». *Эффективная фармакология.* 2020;16(27):48–54. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/aktualnye_vozmozhnosti_lecheniya_raznykh_form_alopetsii_khiv_nauchnoprakticheskaya_konferentsiya_ass.html.

References

1. Brough K.R., Torgerson R.R. Hormonal therapy in female pattern hair loss. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1):53–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.01.001>.
2. Dinh Q.Q., Sinclair R. Female pattern hair loss: Current treatment concepts. *Clin Interv Aging.* 2007;2(2):189–199. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18044135/>.
3. Sinclair R.D. Female pattern hair loss: A pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):104–109. <https://doi.org/10.1111/ijd.13838>.
4. Vujovic A., Del Marmol V. The female pattern hair loss: Review of etiology, pathogenesis and diagnosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:767628. <https://doi.org/10.1155/2014/767628>.
5. Rathnayake D., Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin.* 2010;28(3):611–618. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.03.011>.
6. Wang T.L., Zhou C., Shen Y.W., Wang X.Y., Ding X.L., Tian S. et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. *Br J Dermatol.* 2010;162(4):843–847. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09640.x>.
7. Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1620–1630. <https://doi.org/10.1056/NEJMc072110>.
8. Price V.H. Treatment of hair loss. *N Engl J Med.* 1999;341(13):964–973. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909233411307>.
9. Federman D.G., Chanko E.H. Goodheart's Photoguide to Common Skin Disorders: Diagnosis and Management. *JAMA.* 2004;301(23):2500–2501. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.882>.
10. Sakania L.R., Melnichenko O.O., Korsunskaya I.M. Hair loss due to a new coronavirus infection: treatment approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(8):77–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-77-80>.
11. Trüeb R.M. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(1):11–14. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.12.001>.
12. McGarvey E.L., Baum L.D., Pinkerton R.C., Rogers L.M. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract.* 2001;9(6):283–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11879330/>.
13. Specific proteoglycans replacement therapy in the treatment of alopecia. *Эффективная Фармакотерапия = Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(1):32–40. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/zamestitelnaya_terapiya_spetsifichny-mi_proteoglikanami_v_lechenii_alopetsii_xv_nauchnoprakticheskaya.html.

14. Lassus A, Jeskanen L, Happonen H.P, Santalahti J. Immedeen for the treatment of degenerated skin in females. *J Int Med Res.* 1991;19(2):147–152. <https://doi.org/10.1177/030006059101900208>.
15. Kingsley D, Thom E. Cosmetic hair treatments improve quality of life in women with female pattern hair loss. *J Appl Cosmetol.* 2012;30(2):49–59. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286661868_Cosmetic_hair_treatments_improve_quality_of_life_in_women_with_female_pattern_hair_loss.
16. Thom E. Efficacy and tolerability of Hairgain in individuals with hair loss: a placebo-controlled, double-blind study. *J Int Med Res.* 2001;29(1):2–6. <https://doi.org/10.1177/147323000102900101>.
17. Thom E. Nourkrin: objective and subjective effects and tolerability in persons with hair loss. *J Int Med Res.* 2006;34(5):514–519. <https://doi.org/10.1177/147323000603400508>.
18. Wadstein J., Thom E., Gadzhigoroeva A. Integral Roles of Specific Proteoglycans in Hair Growth and Hair Loss: Mechanisms behind the Bioactivity of Proteoglycan Replacement Therapy with Nourkrin® with Marilex® in Pattern Hair Loss and Telogen Effluvium. *Dermatol Res Pract.* 2020;2020:8125081. <https://doi.org/10.1155/2020/8125081>.
19. Couchman J.R. Hair follicle proteoglycans. *J Invest Dermatol.* 1993;101(1 Suppl): 60S–64S. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326155/>.
20. Thom E., Wadstein J. Treating Female Diffuse Hair Loss using Nourkrin® Woman (with Marilex®) – An Open-label, Subjective, Outcome Study on Hair Growth and Appearance, Self-Confidence and Treatment Satisfaction. *J Clin Dermatol Ther.* 2019;5:037. <https://doi.org/10.24966/CDT-8771/100037>.
21. Relevant treatment options for various forms of alopecia. The 14th Research-to-Practice Conference of the Professional Society of Trichologists Association. Glenmark Satellite Symposium. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(27):48–54. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/aktualnye_vozmozhnosti_lecheniya_raznykh_form_alopetsii_khiv_nauchnoprakticheskaya_konferentsiya_ass.html.

Информация об авторах:

Сакания Луиза Руслановна, врач-дерматовенеролог, младший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Мельниченко Ольга Олеговна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; dr.melnichenko@gmail.com

Пирюзян Анастас Львович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; pirstas2000@hotmail.com

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Luiza R. Sakaniya, Dermatovenerologist, Junior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Olga O. Melnichenko, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; dr.melnichenko@gmail.com

Anastas L. Piruzyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; pirstas2000@hotmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

Роль антиоксидантной терапии в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий

А.Г. Сыркашева✉, ORCID: 0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

Н.В. Долгушина, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Бесплодие, т.е. неспособность достичь клинической беременности в течение 12 мес. регулярной половой жизни без контрацепции, является актуальной медицинской проблемой и затрагивает до 15–25% супружеских пар в западных странах.

Цель. Оценить эффективность профилактического назначения антиоксидантов для подготовки к циклам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в зависимости от уровня антропогенных химических веществ в организме пациентки.

Материалы и методы. В рандомизированное клиническое исследование включены 144 пациентки с бесплодием, обратившиеся для проведения ВРТ. Перед проведением лечения методами ВРТ всем пациенткам определяли уровень антропогенных химических веществ (АХВ) в крови методом масс-спектрометрии. Определяли концентрацию следующих веществ: ртуть, кадмий, свинец, бисфенол А. Для оценки суммарного уровня АХВ была разработана условная шкала, разработанная ранее. Пациентки были разделены на группы в зависимости от уровня АХВ: группу 1 составили 72 пациентки с высоким уровнем АХВ (5 баллов и более), группу 2 составили 72 пациентки с низким уровнем АХВ. Антиоксидантную терапию в экспериментальной группе проводили в течение 2 мес. перед проведением ВРТ. В качестве антиоксидантной терапии использовали коэнзим Q10 300 мг/сут перорально, эйкозапентаеновую кислоту 300 мг/сут перорально, докозагексаеновую кислоту 200 мг/сут перорально. Все пациентки в контрольной группе не принимали антиоксидантные препараты как минимум 6 мес. до вступления в цикл ВРТ.

Результаты. При оценке клинических исходов циклов ВРТ отмечено положительное влияние антиоксидантной терапии как у пациенток с высоким уровнем АХВ, так и пациенток с низким уровнем АХВ, в результате в группе пациенток, получавших антиоксидантную терапию, шансы наступления беременности были в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой. Число пациенток, подвергавшихся лечению, составило 5 как для общей группы пациентов, так и для подгрупп в зависимости от уровня АХВ.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение антиоксидантной терапии для подготовки пациенток к программам ВРТ.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, качество эмбрионов, коэнзим Q10, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, антропогенные химические вещества

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Роль антиоксидантной терапии в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2021;(12):353–359. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-353-359>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of antioxidant therapy in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs

Anastasiya G. Syrkasheva✉, ORCID: 0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

Nataliya V. Dolgushina, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Infertility, i.e. the inability to achieve a clinical pregnancy within 12 months of a regular sexual life without contraception, is a current medical problem and affects up to 15–25% of married couples in Western countries.

Objective. To evaluate the efficacy of prophylactic prescription of antioxidants in preparation for cycles of assisted reproductive technology (ART) depending on the level of anthropogenic chemicals in the patient's body.

Materials and methods. A randomized clinical trial included 144 patients with infertility who applied for ART. Prior to ART treatment, all patients were determined the level of anthropogenic chemical substances (ACS) in the blood by mass spectrometry. The concentration of the following substances was determined: mercury, cadmium, lead, and bisphenol A. The patients were divided

into groups depending on the level of ACS: group 1 consisted of 72 patients with high level of ACS (5 points or more), group 2 consisted of 72 patients with low level of ACS. Antioxidant therapy in the experimental group was performed for 2 months before ART. Coenzyme Q10 300 mg/day orally, eicosapentaenoic acid 300 mg/day orally, and docosahexaenoic acid 200 mg/day orally were used as antioxidant therapy. All patients in the control group did not take antioxidant medications for at least 6 months before entering the ART cycle.

Results. When evaluating the clinical outcomes of ART cycles, a positive effect of antioxidant therapy was noted in both patients with high and low levels of ACS; as a result, the chances of pregnancy were 2.3 times higher in the group of patients who received antioxidant therapy compared to the control group. The number of patients treated was 5 for both the total patient group and the subgroups depending on the level of ACS.

Conclusion. The results obtained allow us to recommend the prescription of antioxidant therapy to prepare patients for ART programs.

Keywords: in vitro fertilization, embryo quality, coenzyme Q10, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, anthropogenic chemical substances

For citation: Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. The role of antioxidant therapy in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):353–359. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-353-359>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие, т.е. неспособность достичь клинической беременности в течение 12 мес. регулярной половой жизни без контрацепции, является актуальной медицинской проблемой и затрагивает до 15–25% супружеских пар в западных странах [1]. По некоторым данным, число супружеских пар с нарушенной фертильностью может быть вдвое больше, если учитывать сложности с вынашиванием беременности [2].

В течение последних десятилетий увеличивается потребность в использовании методов вспомогательной репродукции. К примеру, в США в 1995 г. было проведено 60 тыс. циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а в 2015 г. – 209 тыс. циклов. По данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), в 2000 г. в России было проведено 6 тыс. циклов ВРТ, а в 2018 г. – почти 146 тыс. циклов. Однако, несмотря на научные достижения последних десятилетий, эффективность программ ВРТ не превышает 30–35% и не имеет тенденции к увеличению.

Высокая распространенность бесплодия, возрастающая потребность в методах ВРТ мотивируют определять модифицируемые факторы, влияющие на репродуктивное здоровье. В последние годы большое внимание научного сообщества уделяется модификации образа жизни и ограничению контакта с вредными факторами внешней среды в рамках прегравидарной подготовки [3, 4].

Одним из современных трендов в репродуктивной медицине является назначение пероральных антиоксидантов (в основном в виде БАД) пациенткам, планирующим самостоятельную беременность или проведение циклов ВРТ. Однако данных об эффективности

данных препаратов в научной литературе недостаточно. Одним из потенциальных механизмов действия антиоксидантных препаратов может быть снижение окислительного стресса. Окислительный стресс является основным патогенетическим механизмом негативного воздействия вредных факторов окружающей среды на организм человека [5]. Повышение уровня антропогенных химических веществ ассоциировано с нарушениями фертильности, так как репродуктивная система уязвима для воздействия внешних факторов [6].

Цель исследования – оценить эффективность профилактического назначения антиоксидантов для подготовки к циклам ВРТ в зависимости от уровня антропогенных химических веществ в организме пациентки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рандомизированное клиническое исследование включены 144 супружеские пары, обратившиеся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению ВРТ, подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патозооспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщины от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела женщины от 19 до 25 кг/м² включительно. Критериями исключения явились использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников. Все пациентки постоянно проживали на территории г. Москвы в течение последних 5 лет.

Все включенные в исследование супружеские пары были обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [3].

Перед проведением лечения методами ВРТ всем пациенткам определяли уровень антропогенных химических веществ (АХВ) в крови методом масс-спектрометрии. Для оценки суммарного уровня АХВ была разработана условная шкала, разработанная ранее (табл. 1). Пациентки были разделены на группы в зависимости от уровня АХВ: группу 1 составили 72 пациентки с высоким уровнем АХВ (5 баллов и более), группу 2 составили 72 пациентки с низким уровнем АХВ.

После разделения пациенток на группы в зависимости от уровня АХВ (высокий/низкий) была проведена их рандомизация для оценки эффективности антиоксидантной терапии.

Группа 1, высокий уровень АХВ ($n = 72$):

- группа 1а, антиоксидантная терапия+ ($n = 36$);
- группа 1б, антиоксидантная терапия– ($n = 36$).

Группа 2, низкий уровень АХВ ($n = 72$):

- группа 2а, антиоксидантная терапия+ ($n = 36$);
- группа 2б, антиоксидантная терапия– ($n = 36$).

Антиоксидантную терапию в экспериментальной группе проводили в течение 2 мес. перед проведением ВРТ. Для этого использовали коэнзим Q10 300 мг/сут перорально, эйкозапентаеновую кислоту 300 мг/сут перорально, докозагексаеновую кислоту 200 мг/сут перорально. Все пациентки в контрольной группе не принимали антиоксидантные препараты как минимум 6 мес. до вступления в цикл ВРТ.

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, доза гонадотропинов была подобрана индивидуально. Триггер овуляции вводили при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использован хорионический гонадотропин человека (ХГ) 8000–10 000 МЕ или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона 0,2 мг. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу [7].

Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Культивирование и перенос эмбриона

● **Таблица 1.** Шкала оценки суммарного уровня поллютантов в организме

● **Table 1.** Scale for assessing the total level of pollutants in the body

Поллютант	≥50%, 1 балл	≥75%, 2 балла	≥97,5%, 3 балла
Свинец, мкг/л	9,85	13,59	35,36
Кадмий, мкг/л	0,32	0,45	1,45
Ртуть, мкг/л	0,81	1,44	4,50
Бисфенол А, нг/мл	0,52	0,66	12,65

проводили согласно принятым в клинической практике методикам. Долю зрелых ооцитов учитывали как отношение ооцитов на стадии М2 к общему числу полученных ооцитов. Под частотой фертилизации понимали отношение зигот с нормальным оплодотворением к общему числу ооцитов на стадии М2. Блastoцисты отличного качества – эмбрионы классов 4АА, 5АА и 6АА по классификации Гарднера [8]. Во всех случаях был осуществлен селективный перенос эмбриона в нативном цикле.

Через 14 дней после переноса в полость матки определялась концентрация β-ХГ в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед. после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, t -теста для сравнения средних величин.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Исследование было одобрено комиссией по этике «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 144 пациентки, которые были разделены на группы в зависимости от уровня АХВ в организме и назначения антиоксидантной терапии. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 2. При сравнении клинико-anamnestических характеристик различий между подгруппами не выявлено.

При оценке параметров овариальной стимуляции (длительность стимуляции, суммарная и ежедневная доза гонадотропинов, частота использования различных препаратов) различий также не было выявлено.

Затем оценили параметры фолликуло-, оо- и раннего эмбриогенеза в группах сравнения. В группе пациенток, имевших низкий уровень поллютантов и получавших антиоксидантную терапию, наблюдали снижение числа фолликулов и ооцитов. Медиана числа фолликулов составила 8 в группе 2а по сравнению с 10 в группе 1а, 11 в группе 1б и 12 в группе 2б ($p = 0,0645$). Медиана числа ооцитов составила 7 в группе 2а по сравнению с 9 в группе 1а, 10 в группе 1б и 9 в группе 2б ($p = 0,0276$).

В группе пациенток, имевших высокий уровень поллютантов и получавших антиоксидантную терапию, наблюдали снижение частоты фертилизации: медиана частоты фертилизации в группе 1а составила 90,9 по сравнению с 100 в группах 1б, 2а и 2б ($p = 0,0973$); табл. 3.

При оценке клинических исходов циклов ВРТ наблюдали повышение частоты наступления клинической бере-

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика пациенток в группах сравнения

● **Table 2.** Clinical characteristics of the patients in the comparison groups

	Группа 1а, n=36	Группа 1б, n=36	Группа 2а, n=36	Группа 2б, n=36	p**
Возраст, лет*	32 (28–34)	32 (29–35)	31 (28–33)	30 (28–33)	0,3896
ИМТ, кг/м ² *	21,7 (19,8–23,0)	21,6 (20,4–23,8)	21,2 (20,0–23,5)	21,5 (20,6–22,5)	0,8618
Число беременностей в анамнезе	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,8616
Первичное бесплодие, n (%)	18 (50,0)	18 (50,0)	21 (58,3)	19 (52,8)	0,8821
Длительность бесплодия, лет*	4 (2–6)	4 (3–5)	4 (2–5)	4 (2,5–6)	0,7340
Число циклов ВРТ в анамнезе	0 (0–1)	0 (0–1)	0	0 (0–1)	0,0591
АМГ, нг/мл*	3,1 (1,4–5,5)	2,8 (1,5–5,8)	2,9 (1,9–6,3)	3,9 (2,3–6,9)	0,2624
ФСГ, мМЕ/мл*	6,1 (4,7–7,6)	6,7 (5,2–7,5)	6,6 (5,3–8,1)	6,6 (5,4–7,6)	0,6920

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

**Тест Краскела – Уоллиса для сравнения непрерывных данных, χ^2 для сравнения категориальных данных.

● **Таблица 3.** Параметры эмбриологического этапа у пациенток в группах сравнения

● **Table 3.** Parameters of the embryological stage in the comparison groups

	Группа 1а, n = 36	Группа 1б, n = 36	Группа 2а, n = 36	Группа 2б, n = 36	p**
Число фолликулов*	10 (6–15)	11 (7–14)	8 (6–11)	12 (8–14)	0,0645
Число ооцитов*	9 (5–14)	10 (6–12)	7 (5–10)	9 (8–13)	0,0276
Число ооцитов, мейоза II*	8 (4–10)	7 (5–11)	5 (3–8)	6 (5–10)	0,2933
Доля зрелых ооцитов*	0,80 (0,67–0,93)	0,83 (0,71–1,0)	0,83 (0,71–1,0)	0,76 (0,55–0,95)	0,2415
Частота фертилизации*	90,9 (77,5–100)	100 (80,9–100)	100 (83,8–100)	100 (95–100)	0,0973
Число бластоцист*	2 (1–5)	3 (1–4)	3 (1–4)	3 (1–4)	0,9527
Число бластоцист отличного качества*	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	0,8890
Частота бластуляции*	0,35 (0,25–0,50)	0,41 (0,18–0,63)	0,50 (0,35–0,71)	0,50 (0,17–0,67)	0,0903
Наличие эмбрионов, пригодных для криоконсервации	22 (61,1%)	24 (66,7%)	26 (72,2%)	22 (61,1%)	0,7181

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

**Тест Краскела – Уоллиса для сравнения непрерывных данных, χ^2 для сравнения категориальных данных.

менности и живорождения в группах с использованием антиоксидантной терапии (табл. 4). При внутригрупповом сравнении (группа 1а/1б и 2а/2б) данные различия не достигли статистической значимости.

При сравнении групп 1 и 2 получено статистически значимое повышение частоты наступления беременности в группе 1 (ОШ 2,33, 95% ДИ 1,14; 4,81), однако различия при оценке частоты родов и кумулятивной частоты родов также не достигли статистической значимости. Полученные данные представлены в табл. 4 и на рис.

Было рассчитано число пациентов, лечению подвергавшихся (ЧПЛП, англ. The Number Needed to Treat – NNT).

В подгруппе пациенток с высоким уровнем АХВ (группа 1) абсолютное снижение риска (АСР) было рассчитано по формуле

$$18/36 - 11/36 = 0,5 - 0,306 = 0,194.$$

ЧПЛП было рассчитано по формуле $1/0,194 = 5,2 = 5$.

В подгруппе пациенток с низким уровнем АХВ (группа 2) АСР было рассчитано по формуле

$$24/12 - 16/20 = 0,667 - 0,444 = 0,223.$$

ЧПЛП было рассчитано по формуле $1/0,223 = 4,5 = 5$.

В общей группе пациенток АСР было рассчитано по формуле

$$42/72 - 27/72 = 0,583 - 0,375 = 0,208.$$

ЧПЛП было рассчитано по формуле $1/0,208 = 4,8 = 5$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие пациентки, проходящие лечение бесплодия, принимают различные витамины и антиоксидантные препараты в надежде на улучшение фертильности. Для большинства пациенток подготовка к программам ВРТ сопряжена с большим эмоциональным стрессом. Проведение исследований, направленных на оценку

● **Таблица 4.** Результаты циклов ВРТ в группах сравнения
 ● **Table 4.** Results of ART cycles in comparison groups

	Группа 1а, n = 36	Группа 1б, n = 36	ОШ 1а/1б (95% ДИ)	Группа 2а, n = 36	Группа 2б, n = 36	ОШ 2а/2б (95% ДИ)	ОШ 1/2 (95% ДИ)
Частота наступления беременности	18 (50,0%)	11 (30,6%)	2,27 (0,78; 6,70)	24 (66,7%)	16 (44,4%)	2,50 (0,87; 7,27)	2,33 (1,14; 4,81)
Частота родов	12 (33,3%)	9 (25,0%)	1,50 (0,48; 4,79)	19 (52,8%)	14 (38,9%)	1,76 (0,62; 4,98)	1,61 (0,77; 3,37)
Σ частота родов	17 (47,2%)	12 (33,3%)	1,79 (0,62; 5,19)	24 (66,7%)	17 (47,2%)	2,24 (0,78; 6,48)	1,96 (0,96; 4,02)

● **Рисунок.** Результаты циклов ВРТ в группах сравнения
 ● **Figure.** Results of ART cycles in comparison groups



эффективности антиоксидантных препаратов, является важной задачей, поскольку пациентам должны быть предоставлены объективные данные исследований, которые позволят им принимать решение о приеме данных препаратов. Сложность изучения данной проблемы обусловлена несколькими факторами. Во-первых, сложно учитывать антиоксиданты, поступающие с пищей, при этом особенности диеты и образа жизни также могут оказывать влияние на репродуктивное здоровье. Во-вторых, большинство из пероральных антиоксидантов зарегистрированы как биологически активные добавки, их реализация происходит не только через аптечные сети, но и в супермаркетах/спортивных клубах, что затрудняет их учет. Кроме того, нелекарственные средства не подвергаются всестороннему фармаконадзору, потому контроль дозировки активных компонентов и качества субстанции действующего вещества остается задачей производителя [9, 10]. В-третьих, в различных исследованиях изучали различные дозы и препараты, а в качестве конечных точек используют различные параметры (качество спермы, эмбриологические характеристики, результаты циклов ВРТ), которые, в свою очередь, могут зависеть от наличия множества факторов риска.

В проведенных ранее работах было показано негативное влияние АХВ на качество гамет и эмбрионов в циклах ВРТ [6, 11]. Основным механизмом воздействия факторов внешней среды на репродуктивное здоровье является индукция окислительного стресса, а основным механизмом антиоксидантов – нейтрализация свободных радикалов, а также активация синтеза ферментов антиоксидантной защиты [12]. Выбор препаратов для антиоксидантной терапии был обусловлен данными литературы [13–15].

Клинико-анамнестические характеристики не различались между группами. При оценке эмбриологического этапа наблюдали тенденцию к снижению общего числа ооцитов в экспериментальной группе, однако не было зарегистрировано различий в параметрах, отражающих качество ооцитов (число зрелых ооцитов, доля зрелых ооцитов в общей когорте). Также отмечена тенденция к снижению частоты фертилизации в группе пациенток с высоким уровнем АХВ, получавших антиоксидантную терапию (группа 1а). Аналогично частота бластуляции была несколько выше в группе пациенток с низким уровнем АХВ, хотя различия не достигли статистической значимости. Данные литературы о влиянии антиоксидантной терапии на эмбриологические параметры циклов ВРТ противоречивы. В части исследований не показано влияния препаратов на качество ооцитов и эмбрионов [12, 16]. Однако в других работах продемонстрировано повышение качества эмбрионов при назначении «средиземноморской диеты» [17] или пероральных антиоксидантов [18]. Авторы вышеуказанных исследований предполагают положительное влияние антиоксидантов на метаболические процессы в яичниках, однако подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований в данной области.

При оценке клинических результатов циклов ВРТ отмечена тенденция к повышению частоты наступления клинической беременности, частоты родов и кумулятивной частоты родов в подгруппах с использованием антиоксидантной терапии. Интересно отметить, что данные различия наблюдали в подгруппах как с высоким уровнем АХВ, так и низким уровнем АХВ, что предполагает участие дополнительных механизмов действия антиоксидантных препаратов.

Число пациентов, подвергавшихся лечению, составило 5 как для общей группы пациентов, так и для подгрупп в зависимости от уровня АХВ. Полученные результаты

позволяют рекомендовать назначение антиоксидантной терапии для подготовки пациенток к программам ВРТ.

Сильной стороной данного исследования были рандомизированный дизайн, использование шкалы для оценки уровня АХВ в организме, применение одного протокола ВРТ для всех пациенток, оценка всех клинических исходов, включая кумулятивную частоту живорождения.

Слабой стороной был небольшой объем выборки, который не позволил получить статистически значимые различия в эффективности ВРТ у пациенток с различным уровнем АХВ.

Выводы

Детоксикационная терапия в рамках подготовки к циклам вспомогательной репродукции способствует повышению эффективности циклов ВРТ.

Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение антиоксидантной терапии для подготовки пациенток к программам ВРТ.



Поступила/ Received 12.06.2021

Поступила после рецензирования/ Revised 26.06.2021

Принята в печать/ Accepted 26.06.2021

Список литературы

- Thoma M.E., McLain A.C., Louis J.F., King R.B., Trumble A.C., Sundaram R., Buck Louis G.M. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1324–1331.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037>.
- Chandra A., Copen C.E., Stephen E.H. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982–2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report*. 2013;(67):1–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988820/>
- Pizzol D., Foresta C., Garolla A., Demurtas J., Trott M., Bertoldo A., Smith L. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(4):4095–4103. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11589-z>.
- Fichman V., Costa R.S.S.D., Miglioli T.C., Marinheiro L.P.F. Association of obesity and anovulatory infertility. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5150. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5150.
- Carvalho L.V.B., Hacon S.S., Vega C.M., Vieira J.A., Larentis A.L., Mattos R.C.O.C. et al. Oxidative Stress Levels Induced by Mercury Exposure in Amazon Juvenile Populations in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2682. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152682>.
- Сыркашева А.Г., Франкевич В.Е., Долгушина Н.В. Ассоциация между уровнем тяжелых металлов в организме женщин с бесплодием и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2020;(11):124–130. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.124-130>.
- Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Ковальская Е.В., Агаршева М.А. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с дисморфизмами ооцитов. *Акушерство и гинекология*. 2015;(7):56–62. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/lshody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-u-pacientok-s-dismorfizmami-oocitov.html>.
- Gardner D., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obs Gynecol*. 1999;11(3):307–311. <https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>.
- Калугина А.С., Беспалова А.Н., Ковалева И.В., Баклейчева М.О. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса во время беременности. *Фарматека*. 2019;26(6):74–78. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.73-78>.
- Brough L., Rees G.A., Crawford M.A., Morton R.H., Dorman E.K. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *Br J Nutr*. 2010;104(3):437–445. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000747>.
- Сыркашева А.Г., Киндышева С.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е., Долгушина Н.В. Влияние бисфенола А на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием. *Гинекология*. 2021;23(2):161–166. Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2021/gn2021_23_2/vliyaniye-bisfenola-a-na-iskhody-programm-vspomogatelnykh-reproduktivnykh-tehnologiy-u-patsientov/
- Zarezaheh R., Mehdizadeh A., Leroy J.L.M.R., Nouri M., Fayezi S., Darabi M. Action mechanisms of n-3 polyunsaturated fatty acids on the oocyte maturation and developmental competence: Potential advantages and disadvantages. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1016–1029. <https://doi.org/10.1002/jcp.27101>.
- Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13(6):688–694. <https://doi.org/10.1038/nm1577>.
- Falsig A.-M.L., Gleerup C.S., Knudsen U.B. The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: a systematic PRISMA review. *Andrology*. 2019;7(6):794–803. <https://doi.org/10.1111/andr.12649>.
- Chiu Y.-H., Karmon A.E., Gaskins A.J., Arvizu M., Williams P.L., Souter I. et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2018;33(1):156–165. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex335>.
- Lass A., Belluzzi A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and IVF treatment. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(1):95–99. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.008>.
- Kermack A.J., Lowen P., Wellstead S.J., Fisk H.L., Montag M., Cheong Y. et al. Effect of a 6-week "Mediterranean" dietary intervention on in vitro human embryo development: the Preconception Dietary Supplements in Assisted Reproduction double-blinded randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2020;113(2):260–269. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.041>.
- Xu Y., Nisenblat V., Lu C., Li R., Qiao J., Zhen X., Wang S. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;6(1):29. <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0343-0>.

References

- Thoma M.E., McLain A.C., Louis J.F., King R.B., Trumble A.C., Sundaram R., Buck Louis G.M. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1324–1331.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037>.
- Chandra A., Copen C.E., Stephen E.H. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982–2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report*. 2013;(67):1–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988820/>
- Pizzol D., Foresta C., Garolla A., Demurtas J., Trott M., Bertoldo A., Smith L. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(4):4095–4103. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11589-z>.
- Fichman V., Costa R.S.S.D., Miglioli T.C., Marinheiro L.P.F. Association of obesity and anovulatory infertility. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5150. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5150.
- Carvalho L.V.B., Hacon S.S., Vega C.M., Vieira J.A., Larentis A.L., Mattos R.C.O.C. et al. Oxidative Stress Levels Induced by Mercury Exposure in Amazon Juvenile Populations in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2682. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152682>.
- Syrkasheva A.G., Frankevich V.E., Dolgushina N.V. Association between the levels of heavy metals and IVF outcomes in women with infertility. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(11):124–130. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.124-130>.
- Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Agarsheva M.V., Kovalskaya E.V. Outcomes of assisted reproductive technology programs in patients with oocyte dysmorphisms. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(7):56–62. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/lshody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-u-pacientok-s-dismorfizmami-oocitov.html>.
- Gardner D., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obs Gynecol*. 1999;11(3):307–311. <https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>.
- Kalugina A.S., Bespalova O.N., Kovaleva I.V., Bakleicheva M.O. The effectiveness of the use of vitamin-mineral complex Pregnacare Plus during

- pregnancy. *Farmateka*. 2019;26(6):74–78. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2019.6.73-78>.
10. Brough L., Rees G.A., Crawford M.A., Morton R.H., Dorman E.K. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multiethnic population. *Br J Nutr*. 2010;104(3):437–445. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000747>.
 11. Syrkasheva A.G., Kindysheva S.V., Starodubtseva N.L., Frankevich V.E., Dolgushina N.V. Blood bisphenol A concentration in patient with infertility affects in vitro fertilization outcomes. *Gynecology*. 2021;23(2):161–166. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2021/gn2021_23_2/vliyanie-bisfenola-a-na-iskhody-programm-vspomogatelnykh-reproduktivnykh-tekhnologiy-u-patsientov/
 12. Zarezadeh R., Mehdizadeh A., Leroy J.L.M.R., Nouri M., Fayezi S., Darabi M. Action mechanisms of n-3 polyunsaturated fatty acids on the oocyte maturation and developmental competence: Potential advantages and disadvantages. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1016–1029. <https://doi.org/10.1002/jcp.27101>.
 13. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13(6):688–694. <https://doi.org/10.1038/nm1577>.
 14. Falsig A.-M.L., Gleerup C.S., Knudsen U.B. The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: a systematic PRISMA review. *Andrology*. 2019;7(6):794–803. <https://doi.org/10.1111/andr.12649>.
 15. Chiu Y.-H., Karmon A.E., Gaskins A.J., Arvizu M., Williams P.L., Souter I. et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2018;33(1):156–165. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex335>.
 16. Lass A., Belluzzi A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and IVF treatment. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(1):95–99. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.008>.
 17. Kermack A.J., Lowen P., Wellstead S.J., Fisk H.L., Montag M., Cheong Y. et al. Effect of a 6-week “Mediterranean” dietary intervention on in vitro human embryo development: the Preconception Dietary Supplements in Assisted Reproduction double-blinded randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2020;113(2):260–269. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.041>.
 18. Xu Y., Nisenblat V., Lu C., Li R., Qiao J., Zhen X., Wang S. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;6(1):29. <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0343-0>.

Информация об авторах:

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; anast.syrkasheva@gmail.com

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ndolgush@gmail.com

Information about the authors:

Anastasiya G. Syrkasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; anast.syrkasheva@gmail.com

Nataliya V. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director – Head of the Department for the Organization of Scientific Work Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ndolgush@gmail.com

Полиморфизмы гена рецептора витамина D и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий

А.Ю. Романов^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1821-8684, romanov1553@yandex.ru

А.Г. Сыркашева, ORCID: 0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

А.Е. Донников, ORCID: 0000-0003-3504-2406, a_donnikov@oparina4.ru

Н.В. Долгушина, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Прием витамина D рекомендован женщинам с недостаточным уровнем витамина D, планирующим лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Действие активной формы витамина D опосредовано через его рецептор – VDR (vitamin D receptor). Присутствие VDR в клетках и тканях женской репродуктивной системы позволяет предположить, что витамин D играет важную роль в репродукции человека. Тем не менее влияние полиморфизмов гена VDR на репродукцию человека изучено недостаточно.

Цель. Оценить влияние полиморфизмов гена VDR на фолликулогенез, эмбриологические и клинические исходы у пациенток в программах ВРТ.

Материалы и методы. В одномоментное исследование были включены пациентки (n = 300) без наличия противопоказаний и развития осложнений в ходе проведения программ ВРТ. Оценивали число фолликулов, число полученных при трансвагинальной пункции ооцит-кумулюсных комплексов, число зрелых и незрелых ооцитов, их соотношение, наличие дисморфизмов ооцитов, число полученных зигот и частоту оплодотворения, число полученных бластоцист. Определение трех полиморфизмов гена VDR (FokI – rs2228570, BsmI – rs1544410, TaqI – rs731236) было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Среднее число фолликулов в день ТВП, число полученных ооцитов, средняя доля зрелых ооцитов и общее число полученных зрелых ооцитов, частота оплодотворения, число полученных бластоцист не были связаны с наличием изученных полиморфизмов гена VDR. Частота наличия патологии перивителлинового пространства при генотипе A/A гена FokI составила 5,7%, при генотипе A/G – 14,7%, при генотипе G/G – 16,3% ($p = 0,041$ при сравнении генотипа A/A с генотипами A/G + G/G). В зависимости от генотипа частота наступления беременности (ЧНБ) колебалась от 38,5 до 52,8%, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Выводы. Показано, что патология перивителлинового пространства ооцитов при генотипе A/G гена FokI встречается в 2,6 раза чаще, а при генотипе G/G – в 2,9 раза чаще, чем при генотипе A/A. Однако различий ЧНБ у пациенток в программах ВРТ не выявлено.

Ключевые слова: VDR, дисморфизмы ооцитов, бесплодие, эмбрион, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

Для цитирования: Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Полиморфизмы гена рецептора витамина D и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2021;(12):360–364. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-360-364>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D receptor gene polymorphisms and the effectiveness of assisted reproductive technology

Andrey Yu. Romanov^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1821-8684, romanov1553@yandex.ru

Anastasiya G. Syrkasheva, ORCID: 0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

Andrey E. Donnikov, ORCID: 0000-0003-3504-2406, a_donnikov@oparina4.ru

Nataliya V. Dolgushina, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Vitamin D administration is recommended for women with vitamin D insufficiency, who are planning to undergo assisted reproductive treatment (ART). The action of the active form of vitamin D is mediated through its vitamin D receptor (VDR). The presence of VDR in the cells and tissues of the female reproductive system suggests that vitamin D plays an important role in human reproduction. However, the effect of VDR gene polymorphisms on human reproduction has not been adequately studied.

Aim. To assess the effect of VDR gene polymorphisms on the folliculogenesis, embryogenesis and clinical outcomes of assisted reproduction programs.

Materials and methods. The cross-sectional study included 300 patients without complications during the assisted reproduction cycle. The number of follicles, oocyte-cumulus complexes, mature and immature oocytes, the presence of oocyte dysmorphisms, number of zygotes, fertilization rate, and the number of obtained blastocysts were evaluated. The determination of three polymorphisms of the VDR gene (FokI – rs2228570, BsmI – rs1544410, TaqI – rs731236) was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. The incidence of perivitelline space pathology of oocytes in FokI A/A genotype patients was 5.7%, in A/G genotype patients – 14.7%, in G/G genotype patients – 16.3% ($p = 0.041$ when comparing A/A genotype with A/G + G/G genotypes). Depending on the genotype, the pregnancy rate ranged from 38.5 to 52.8%, but no statistically significant differences were found.

Conclusion. It was shown that the perivitelline space pathology of oocytes in the FokI A/G genotype patients is 2.6 times higher, and in the G/G genotype patients – 2.9 times higher than in the A/A genotype patients. However, there were no differences in pregnancy rate among patients with different genotypes of FokI, BsmI and TaqI gene polymorphisms of VDR.

Keywords: VDR, oocyte dysmorphisms, infertility, embryo, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization

For citation: Romanov A.Yu., Syrkasheva A.G., Donnikov A.E., Dolgushina N.V. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the effectiveness of assisted reproductive technology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):360–364. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-360-364>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D – это жирорастворимый витамин, принадлежащий к семейству стероидных гормонов. Основная биологическая функция витамина D в организме человека заключается в обеспечении всасывания кальция и фосфора в тонком кишечнике. Дефицит витамина D связан с такими заболеваниями, как рахит и остеопороз, а также с повышением риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, аутоиммунных заболеваний и других патологических состояний и расстройств [1–4].

Значение витамина D для репродукции человека и женской фертильности невозможно переоценить. Согласно данным метаанализа J. Zhao et al. (2018), частота наступления беременности у пациенток с недостаточностью витамина D снижается в 1,10 раза (95% ДИ 0,93–1,30), а частота живорождения снижается в 1,35 раза (95% ДИ 1,11–1,72). Таким образом, авторы делают вывод, что прием витамин D рекомендован женщинам с недостаточным уровнем витамина D, планирующим лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [5].

Биологическое действие витамина D осуществляется за счет связи его активной формы (кальцитриол – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) с растворимым белком, рецептором витамина D (VDR). VDR представляет собой фактор транскрипции, расположенный в ядрах клеток-мишеней, и опосредует геномное действие активной формы витамина D. Этот фактор транскрипции представлен в тканях и органах различных систем организма человека, включая клетки репродуктивной системы. Присутствие VDR в клетках и тканях женской репродуктивной системы позволяет предположить, что витамин D играет важную роль в репродукции человека [6].

Важно отметить, что для правильного функционирования биологических систем организма человека в равной степени важным является как присутствие в достаточной концентрации биологически активной молекулы (кальцитриол), так и должное функционирование рецептора (VDR). В литературе присутствуют сведения о роли полиморфизмов VDR в развитии сердечно-сосудистых [7], онкологических [8, 9], ревматологических и аутоиммунных заболеваний [10, 11] и других патологических состояний. Тем не менее роль полиморфизмов гена VDR в репродукции человека изучена недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние полиморфизмов гена VDR на фолликулогенез, эмбриологические и клинические исходы у пациенток в программах BPT.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование были включены пациентки ($n = 300$) без наличия противопоказаний и развития осложнений в ходе проведения программ BPT. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патозооспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщины от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела женщины от 19 до 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ включительно. Критериями исключения явились использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников.

Овариальная стимуляция у всех пациенток проводилась с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) или комбинированного препарата рФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и назначением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ). Трансвагинальная пункция (ТВП) яичников

осуществлялась через 36 ч после введения триггера овуляции. Культивирование эмбрионов, селективный перенос эмбриона осуществляли согласно рутинной клинической практике. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу [12]. Через 14 дней после переноса в полость матки определялась концентрация β -ХГ в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед. после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность.

Оценивали число фолликулов, число полученных при ТВП ооцит-кумулюсных комплексов, число зрелых и незрелых ооцитов, их соотношение, наличие дисморфизмов ооцитов, число полученных зигот и частоту оплодотворения, число полученных бластоцист. Во время оплодотворения проводили морфологическую оценку ооцитов, определяли наличие цитоплазматических дисморфизмов. К цитоплазматическим дисморфизмам относили наличие центральной гранулярности цитоплазмы, аномальных агрегатов гладкого эндоплазматического ретикулума в цитоплазме или вакуолей в цитоплазме. К патологии перивителлинового пространства относили расширение перивителлинового пространства и/или наличие в нем дебриса [12].

У всех пациенток был проведен анализ трех полиморфизмов гена VDR (FokI – rs2228570, BsmI – rs1544410, TaqI – rs731236) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Статистический анализ проводился с применением точного теста Фишера для сравнения категориальных переменных, t -теста для сравнения средних величин.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил $31,4 \pm 3,3$ года, средний индекс массы тела – $22,0 \pm 2,4$ кг/м². Только 30 (10%) пациенток имели роды в анамнезе, 270 (90%) пациенток родов в анамнезе не имели. Аборты (от 1 до 3) в анамнезе были отмечены у 32 пациенток, самопроизвольные выкидыши (от 1 до 4) – у 62 пациенток, внематочные беременности (от 1 до 2) – у 49 пациенток.

Первичное бесплодие было отмечено у 169 (56,3%) пациенток, вторичное – у 131 (43,7%) пациентки. Средняя продолжительность бесплодия составила $4,9 \pm 3,1$ года. Попытки лечения бесплодия методами ВРТ в анамнезе (от 1 до 9) были отмечены у 107 пациенток.

Средняя продолжительность овариальной стимуляции составила $9,1 \pm 1,4$ дня. Средняя суммарная дозировка гонадотропинов – 1374 ± 425 МЕ. Среднее число фолликулов в день ТВП не было ассоциировано с наличием полиморфизмов гена VDR и в среднем составило $10,1 \pm 4,3$ фолликула. Аналогичным образом не было выявлено связи между наличием полиморфизмов гена VDR и числом ооцитов, полученных по время ТВП, которое в среднем составило $9,0 \pm 4,1$ ооцита. Средняя доля зрелых ооцитов составила $0,81 \pm 0,19$. Связи полиморфизмов гена VDR со зрелостью ооцитов также не выявлено. Тем не менее нами была показана связь полиморфизма FokI с возникновением дисморфизмов ооцитов, а именно патологии перивителлинового пространства ооцитов (табл. 1). Частота наличия патологии перивителлинового пространства при генотипе A/A составила 5,7%, при генотипе A/G – 14,7%, при генотипе G/G – 16,3%. Таким образом, частота патологии перивителлинового пространства при генотипе A/G была в 2,6 раза выше, а при генотипе G/G – в 2,9 раза выше, чем при генотипе A/A ($p = 0,041$).

Частота оплодотворения составила в среднем $90,6 \pm 14,8\%$ и не была ассоциирована с наличием полиморфизмов гена VDR. Также не выявлено связи между полиморфизмами гена VDR и числом полученных бластоцист, которое в среднем составило $3,0 \pm 2,4$ бластоцисты.

● **Таблица 1.** Частота патологии перивителлинового пространства в зависимости от наличия полиморфизмов гена VDR

● **Table 1.** Incidence of the perivitelline space pathology depending on the presence of VDR gene polymorphisms

Полиморфизм	Генотип	Отсутствие дисморфизма		Наличие дисморфизма		p
		Частота	%	Частота	%	
FokI	A/A	50	19,3	3	7,3	0,041
	A/G	122	47,1	21	51,2	0,093
	G/G	87	33,6	17	41,5	0,208
BsmI	A/A	30	11,6	6	14,6	0,366
	A/G	121	46,7	18	43,9	0,770
	G/G	108	41,7	17	41,5	0,559
TaqI	C/C	28	10,8	6	14,6	0,312
	T/C	120	46,3	18	43,9	0,641
	T/T	111	42,9	17	41,5	0,503

● **Таблица 2.** Частота наступления беременности в зависимости от наличия полиморфизмов гена VDR
 ● **Table 2.** Pregnancy rate depending on the presence of VDR gene polymorphisms

Полиморфизм	Генотип	Беременность не наступила		Беременность наступила		ЧНБ, %	p
		Частота	%	Частота	%		
FokI	A/A	25	15,2	28	20,6	52,8	0,227
	A/G	88	53,7	55	40,4	38,5	0,754
	G/G	51	31,1	53	39,0	51,0	0,154
BsmI	A/A	18	11,0	18	13,2	50,0	0,549
	A/G	77	47,0	62	45,6	44,6	0,687
	G/G	69	42,1	56	41,2	44,8	0,875
TaqI	C/C	17	10,4	17	12,5	50,0	0,562
	T/C	77	47,0	61	44,9	44,2	0,781
	T/T	70	42,7	58	42,6	45,3	0,995

На следующем этапе работы мы проанализировали влияние полиморфизмов гена VDR на частоту наступления беременности (ЧНБ) в программах ВРТ. Данные представлены в *табл. 2*. Средняя ЧНБ составила 45,3%. В зависимости от типа выявленного полиморфизма ЧНБ колебалась от 38,5 до 52,8%. Несмотря на выявленное влияние полиморфизмов гена VDR на возникновение дисморфизмов ооцитов, не было найдено различий ЧНБ у пациенток в программах ВРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность морфологических аномалий (дисморфизмов) ооцитов может достигать 50% [13]. Дисморфизмы ооцитов подразделяются на два типа: цитоплазматические и экстрацитоплазматические [14]. К цитоплазматическим дисморфизмам относят повышение гранулярности цитоплазмы, повышение вакуолизации, аномальные агрегаты гладкого эндоплазматического ретикула, наличие цитоплазматических включений. Данный тип дисморфизмов является признаком цитоплазматической незрелости клетки и оказывает влияние на оплодотворение ооцита и дальнейшее развитие эмбриона. К экстрацитоплазматическим дисморфизмам относят изменения перивителлинового пространства (изменение ширины, наличие гранулярности), изменение толщины и/или формы зоны пеллюцида (блестящей оболочки), особенности строения первого полярного тельца. На возникновение дисморфизмов ооцитов влияют многие факторы, включая возраст пациентки, соматический статус, наличие эндокринной патологии, условия овариальной стимуляции [15]. Согласно литературным данным, дисморфизмы ооцитов, в том числе дисморфизмы перивителлинового пространства, оказывают негативное влияние на частоту оплодотворения, качество эмбрионов и частоту наступления беременности в программах ВРТ [12, 16–19].

В исследовании M.W. Reginatto et al. (2018) была проанализирована распространенность полиморфизмов TaqI, BsmI and FokI у пациенток программ ВРТ и здоро-

вых добровольцев, у которых есть здоровые дети, рожденные без применения методов ВРТ [20]. Согласно полученным данным, С-аллель полиморфизма TaqI в 2 раза чаще (95% ДИ 1,1–3,5) встречался у пациенток с бесплодием по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, количество фолликулов у пациенток с генотипом Т/Т полиморфизма TaqI гена VDR значительно превышает количество фолликулов у пациенток с генотипами Т/С и С/С [20]. Таким образом, авторами было сделано предположение о том, что передача сигнала VDR может оказывать влияние на ответ на овариальную стимуляцию, однако механизм данного воздействия на данный момент не известен.

В нашем исследовании не выявлено влияния полиморфизмов гена VDR на ответ яичников на овариальную стимуляцию в программах ВРТ. Среднее количество фолликулов в день ТВП составило $10,1 \pm 4,3$, среднее количество полученных ооцитов составило $9,0 \pm 4,1$. Тем не менее нами выявлено значимое влияние G-аллеля полиморфизма FokI гена VDR на развитие дисморфизмов ооцитов, связанных с перивителлиновым пространством. Несмотря на полученные различия, влияния полиморфизмов гена VDR на частоту наступления беременности не выявлено. Это может быть связано со своевременной коррекцией дефицита витамина D пациенткам, обращающимся для лечения бесплодия методами ВРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании была проведена оценка влияния полиморфизмов гена VDR на фолликулогенез, эмбриологические и клинические исходы у пациенток в программах ВРТ. Показано, что патология перивителлинового пространства ооцитов при генотипе A/G гена FokI встречается в 2,6 раза выше, а при генотипе G/G – в 2,9 раза выше, чем при генотипе A/A.

Поступила / Received 07.06.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2021
 Принята в печать / Accepted 26.06.2021

Список литературы / References

- Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D., Lipkin M., Newmark H., Mohr S.B., Holick M.F. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 2006;96(2):252–261. <https://www.doi.org/10.2105/AJPH.2004.045260>.
- Wagner C.L., Greer F.R.; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152. <https://www.doi.org/10.1542/peds.2008-1862>.
- Da Porto A., Cavarape A., Catena C., Colussi G., Casarsa V., Sechi L.A. Interactions between vitamin D levels, cardiovascular risk factors, and atherothrombosis markers in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2021;26(3):315–316. <https://www.doi.org/10.1177/1358863X20979360>.
- Martinon P., Fraticelli L., Giboreau A., Dussart C., Bourgeois D., Carrouel F. Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(2):197. <https://www.doi.org/10.3390/jcm10020197>.
- Zhao J., Huang X., Xu B., Yan Y., Zhang Q., Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):13. <https://www.doi.org/10.1186/s12958-018-0324-3>.
- Shahrokhi S.Z., Ghaffari F., Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta*. 2016;455:33–38. <https://www.doi.org/10.1016/j.cca.2015.12.040>.
- Obukhova O.A., Ataman A.V., Zavadskaya M.M., Piven S.M., Levchenko Z.M. The association of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms with high blood pressure in stroke patients of Ukrainian Population. *Wiad Lek*. 2020;73(11):2349–2353. <https://www.doi.org/10.36740/wlek202011105>.
- Mashhadi M.A., Arbabi N., Sepehri Rad N., Sargazi S., Harati-Sadegh M. Association between common variants in vitamin D receptor gene and susceptibility to Non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2021;40(3):288–299. <https://www.doi.org/10.1080/15257770.2020.1871488>.
- Latacz M., Rozmus D., Fiedorowicz E., Snarska J., Jarmolowska B., Kordulewska N. et al. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphism in Patients Diagnosed with Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2021;13(1):200. <https://www.doi.org/10.3390/nu13010200>.
- Neves J.S.F., Visentainer J.E.L., Reis D.M.D.S., Rocha Loures M.A., Alves H.V., Lara-Armi F.F. et al. The Influence of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Spondyloarthritis. *Int J Inflamm*. 2020;2020:8880879. <https://www.doi.org/10.1155/2020/8880879>.
- Ruiz-Ballesteros A.I., Meza-Meza M.R., Vizmanos-Lamotte B., Parra-Rojas I., de la Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9626. <https://www.doi.org/10.3390/ijms21249626>.
- Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Агаршева М.А., Ковальская Е.В. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с дисморфизмами ооцитов. *Акушерство и гинекология*. 2015;(7):56–62. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/lshody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii-u-pacientok-s-dismorfizmami-oocitov.html>.
Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Agarsheva M.V., Kovalskaya E.V. Outcomes of assisted reproductive technology programs in patients with oocyte dysmorphisms. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(7):56–62. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/lshody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii-u-pacientok-s-dismorfizmami-oocitov.html>.
- Setti A.S., Figueira R.C.S., Braga D.P.A.F., Colturato S.S., Iaconelli A., Borges E. Relationship between oocyte abnormal morphology and intracytoplasmic sperm injection outcomes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):364–370. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.031>.
- Горшкова А.Г., Макарова Н.П., Долгушина Н.В. Дисморфизмы ооцитов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2014;(6):27–32. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Dismorfizmy-oocitov-v-ciklah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
Gorshkova A.G., Makarova N.P., Dolgushina N.V. Oocyte dysmorphisms in in vitro fertilization cycles: A review of literature. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(7):56–62. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/Dismorfizmy-oocitov-v-ciklah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
- Горшкова А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Ковальская Е.В., Калинина Е.А. Факторы риска развития дисморфизмов ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2015;(5):66–73. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Faktory-riska-razvitiya-dismorfizmov-oocitov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
Gorshkova A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Kovalskaya E.V., Kalinina E.A. Risk factors for oocyte dysmorphisms in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(5):66–73. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/Faktory-riska-razvitiya-dismorfizmov-oocitov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
- Khalife D., Abu-Musa A., Khalil A., Ghazeeri G. Towards the selection of embryos with the greatest implantation potential. *J Obstet Gynaecol*. 2021;1–6. <https://www.doi.org/10.1080/01443615.2020.1835842>.
- Sousa M., Cunha M., Silva J., Oliveira E., Pinho M.J., Almeida C. et al. Ultrastructural and cytogenetic analyses of mature human oocyte dysmorphisms with respect to clinical outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(8):1041–1057. <https://www.doi.org/10.1007/s10815-016-0739-8>.
- Ashrafi M., Karimian L., Eftekhari-Yazdi P., Hasani F., Arabipour A., Bahmanabadi A., Akhond M.R. Effect of oocyte dysmorphisms on intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in normal ovarian responders. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(12):1912–1920. <https://www.doi.org/10.1111/jog.12818>.
- Braga D.P.A.F., Setti A.S., Figueira R.C.S., Machado R.B., Iaconelli A., Borges E. Influence of oocyte dysmorphisms on blastocyst formation and quality. *Fertil Steril*. 2013;100(3):748–754. <https://www.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.021>.
- Reginatto M.W., Pizarro B.M., Antunes R.A., Mancebo A.C.A., Hoffmann L., Fernandes P. et al. Vitamin D Receptor Tag1 Polymorphism Is Associated With Reduced Follicle Number in Women Utilizing Assisted Reproductive Technologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:252. <https://www.doi.org/10.3389/fendo.2018.00252>.

Информация об авторах:

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, научный сотрудник отдела наукометрии департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; romanov1553@yandex.ru

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_syrkasheva@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов, врач клинической лабораторной диагностики Института репродуктивной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus ID: 6505485697; Reasearcher ID: E-7178-2015; a_donnikov@oparina4.ru

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_dolgushina@oparina4.ru

Information about the authors:

Andrey Yu. Romanov, Postgraduate Student, Research Associate, Department of Scientometrics, Research Management Unit, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; romanov1553@yandex.ru

Anastasiya G. Syrkasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Professor B.V. Leonov Department of Assisted Reproductive Technology in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_syrkasheva@oparina4.ru

Andrey E. Donnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Molecular Genetic Methods, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Institute of Reproductive Genetics, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus ID: 6505485697; Reasearcher ID: E-7178-2015; donnikov@dna-technology.ru

Nataliya V. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director – Head of Research Management Unit, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_dolgushina@oparina4.ru

Панель генетических маркеров для прогнозирования риска развития синдрома сухого глаза различной ЭТИОЛОГИИ

Т.Н. Сафонова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4601-0904, safotat@mail.ru

Г.В. Зайцева¹, ORCID: 0000-0001-8575-3076, privezentseva.galya@mail.ru

А.М. Бурденный², ORCID: 0000-0002-9398-8075, burdenny@gmail.com

В.И. Логинов², ORCID: 0000-0003-2668-8096, loginov7w@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, А, Б

² Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Резюме

Введение. Мировая статистика свидетельствует об увеличении пациентов, в т. ч. молодого возраста, страдающих синдромом сухого глаза (ССГ). Наряду с экзогенными факторами, развитие ССГ зависит от генетической предрасположенности. Изменение экспрессии генов *PTPN22*, *TRIM21* прямо или опосредованно воздействующих на Т-клеточное звено иммунитета, приводит к гиперпродукции цитокинов и, как следствие, повреждению глазной поверхности.

Цель исследования. Создать диагностическую панель генетических маркеров для определения риска развития ССГ различной этиологии.

Материалы и методы. В исследование включено 154 пациента с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) с и без установленно-го ССГ. С диагнозом «ревматоидный артрит» (РА) $n = 79$ и «первичный синдром Шегрена» (ПСС) $n = 75$. Группа контроля: 100 человек без офтальмологических заболеваний, 31 пациент с экзогенным ССГ. Для поиска и анализа изменений в исследуемых генах был использован метод анализа кривых плавления ДНК.

Результаты. Определено прогностическое значение предрасполагающих генотипов гена *TRIM21* маркеров *rs915956* и *rs7947461* с риском развития ССГ на фоне РА ($p \leq 0,001$), маркера *rs4144331* на уровне тенденции ($p \leq 0,1$). Риск развития ССГ на фоне ПСС ассоциирован с наличием предрасполагающих генотипов генов *TRIM21* маркер *rs4144331*, *PTPN22* маркер *rs33996649* ($p \leq 0,001$). Установлена ассоциация полиморфных маркеров гена *TRIM21* маркера *rs7947461* и гена *PTPN22* маркера *rs33996649* ($p \leq 0,01$) с риском развития экзогенного ССГ.

Выводы. Идентифицированы предрасполагающие генотипы и установлены ассоциации полиморфных маркеров генов *TRIM21*, *PTPN22*. Создана диагностическая панель генетических маркеров для прогнозирования ССГ различной этиологии.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, полиморфные маркеры, ген *TRIM21*, ген *PTPN22*, диагностическая панель

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Бурденный А.М., Логинов В.И. Панель генетических маркеров для прогнозирования риска развития синдрома сухого глаза различной этиологии. *Медицинский совет.* 2021;(12):366–373. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-366-373>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Panel of genetic markers for predicting the risk of developing dry eye disease of various etiologies

Tatiana N. Safonova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4601-0904, safotat@mail.ru

Galina V. Zaitseva¹, ORCID: 0000-0001-8575-3076, privezentseva.galya@mail.ru

Alexey M. Burdenny², ORCID: 0000-0002-9398-8075, burdenny@gmail.com

Vitaly I. Loginov², ORCID: 0000-0003-2668-8096, loginov7w@gmail.com

¹ Research Institute of Eye Diseases; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

² Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315 Russia

Abstract

Introduction. World statistics indicate an increase in patients, including young people, suffering from dry eye disease (DED). Along with exogenous factors, the development of DED depends on a genetic predisposition. Changes in the expression of genes *PTPN22*, *TRIM21*, directly or indirectly affecting the T-cell link of immunity, leads to overproduction of cytokines and, as a consequence, damage to the ocular surface.

This study aimed to design a diagnostic panel of genetic markers to determine the risk for DED of various etiologies development.

Materials and methods. The study included 154 patients with autoimmune diseases with and without established DED. With a diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) $n = 79$ and primary Sjogren's syndrome (PSS) $n = 75$. The control group consisted of 100 people without ophthalmic diseases, 31 patients with exogenous DED. In this study, we use melting curve analysis to confirm the results of the association analysis for polymorphic markers in genes.

Results. The prognostic value of the predisposing genotypes of the *TRIM21* gene of the markers *rs915956* and *rs7947461* with the risk of DED in the presence of RA ($p \leq 0.001$), the marker *rs4144331* at the tendency level ($p \leq 0.1$) was determined. The risk of developing

DES against the background of PSS is associated with the presence of the predisposing genotypes of the TRIM21 genes, the rs4144331 marker, and the PTPN22 rs33996649 marker ($p \leq 0.001$). The association of polymorphic markers of the TRIM21 rs7947461 gene and the PTPN22 gene of the rs33996649 marker ($p \leq 0.01$) with the risk of developing exogenous DED was established.

Conclusions. The predisposing genotypes were identified and the associations of polymorphic markers of the TRIM21, PTPN22 genes were established. A diagnostic panel of genetic markers has been created to predict DED of various etiologies.

Key words: dry eye disease, polymorphic markers, TRIM21 gene, PTPN22 gene, diagnostic panel

For citation: Safonova T.N., Zaitseva G.V., Burdenny A.M., Loginov V.I. Panel of genetic markers for predicting the risk of developing dry eye disease of various etiologies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):366–373. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-366-373>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром сухого глаза (ССГ), или сухой кератоконъюнктивит, роговично-конъюнктивальный ксероз, – многофакторное заболевание, характеризующееся изменениями гомеостаза, поражением структур глазной поверхности, которое связано с дестабилизацией слезной пленки, гиперомолярностью, воспалением и нейросенсорными нарушениями [1]. По данным The International Dry Eye Workshop, распространенность данной патологии достигает 5–75% среди офтальмологических больных [2]. В последнее 10-летие наблюдается рост заболеваемости ССГ у пожилых людей [1], в связи с чем возраст старше 40 лет является одним из факторов риска возникновения синдрома. У женщин субъективные и объективные признаки ССГ обнаруживаются в 1,7 раза чаще, чем у мужчин, что обусловлено возрастным дефицитом андрогенов [3]. Однако симптомы ССГ выявляются и у лиц молодого возраста: у 25% студентов и 30–65% офисных работников [4]. Согласно классификации, ССГ делится по этиологическому и патогенетическому принципу на: 1. Эндогенный (системно-органный), к которому относятся системные аутоиммунные, врожденные и наследственные, эндокринные, инфекционные заболевания, заболевания периферической нервной системы; 2. Экзогенный ССГ – компьютерный зрительный синдром, неблагоприятные экологические факторы, длительные инстилляции препаратов, прием некоторых лекарственных препаратов, ношение контактных линз, лучевая болезнь и др.; 3. Роговичный ССГ – послеоперационные и посттравматические (постожоговые) заболевания роговицы различного генеза; 4. Блефроконъюнктивальный ССГ – хронические блефариты, блефароконъюнктивиты, конъюнктивиты, лагофтальм, пемфигус конъюнктивы и др.; 5. Комбинированный ССГ [5]. ССГ, ассоциированный с системными аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), характеризуется наиболее тяжелым клиническим течением, нередко осложняющимся развитием язвы роговицы [6]. АИЗ – это заболевания, патогенетической основой которых служит развитие самоподдерживающегося иммунного ответа на собственные антигены (АГ) организма, приводящего к повреждению клеток, содержащих эти АГ [7]. Среди АИЗ по частоте встречаемости ревматоидный артрит (РА) и первичный синдром Шегрена (ПСШ) [8, 9] занимают одно из первых мест. В 25–30% случаев ССГ является одним

из офтальмологических проявлений РА [10–12] и может определять степень его активности. ССГ также является экспертным признаком диагноза ПСШ, который констатируют у 80–90% пациентов [13–15]. В клинической практике манифестация АИЗ может начинаться с поражения органа зрения [16–18]. В процессе исследований доказана взаимосвязь ПСШ и РА с генетическими факторами [19–22]. Ряду авторов удалось определить вклад полиморфных маркеров генов *TRIM21*, *PTPN22* в развитие этих АИЗ, однако ассоциативной связи с офтальмологическим проявлением выявлено не было [23–26].

В связи с этим одним из значимых направлений исследований является определение полиморфных маркеров данных генов, ассоциированных с повреждением глазной поверхности.

Цель исследования. Создать диагностическую панель генетических маркеров для определения риска развития ССГ различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

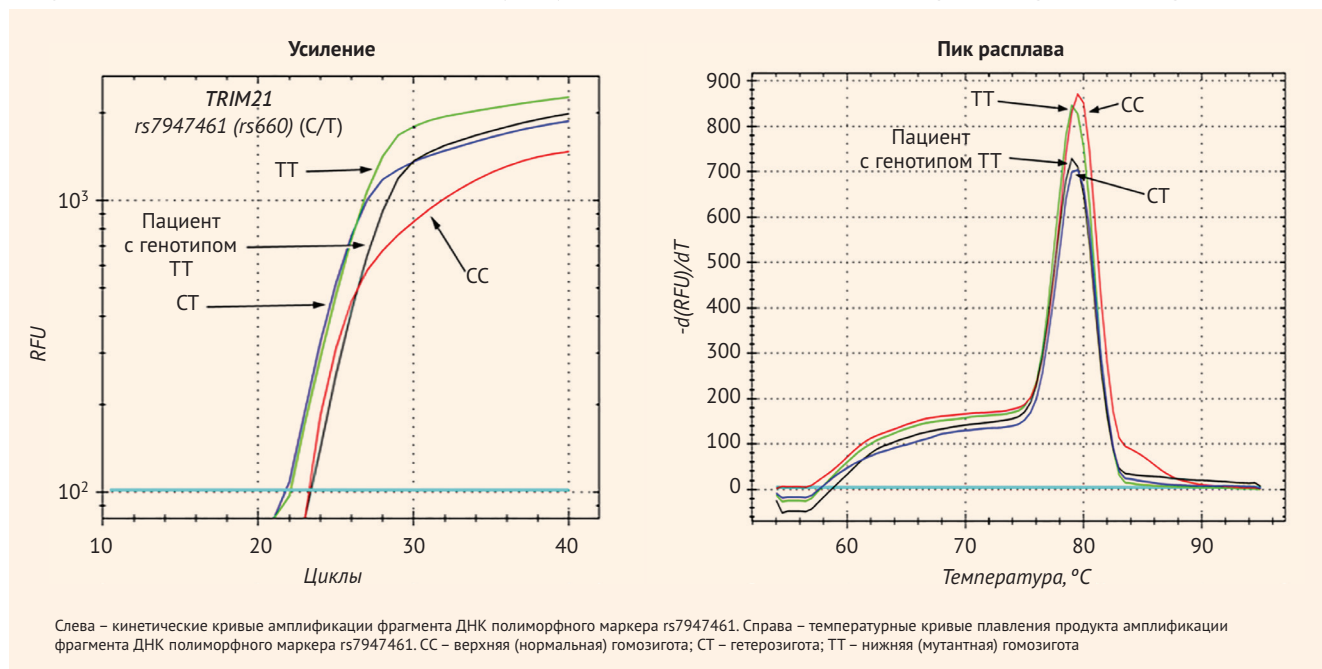
Исследование проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законами РФ об охране здоровья граждан» (Указ президента РФ от 24.12.1993 г. №2288).

В исследование было включено 154 пациента (1 мужчина, 153 женщины) в возрасте от 35 до 72 лет (средний возраст 53,5 лет), которым был верифицирован диагноз «РА» ($n = 79$) и «ПСШ» ($n = 75$). Группа контроля состояла из 131 человека. В процессе обследования в группе контроля у 31 установлен диагноз экзогенного ССГ. В результате обследований в зависимости от наличия ССГ пациенты были разделены на 2 основные группы и 4 подгруппы:

- группа 1 – пациенты с установленным диагнозом ПСШ ($n = 75$);
- подгруппа 1.1 – пациенты с признаками ССГ ($n = 40$);
- подгруппа 1.2 – пациенты без признаков ССГ ($n = 35$);
- группа 2 – пациенты с установленным диагнозом РА ($n = 79$);
- подгруппа 2.1 – пациенты с признаками ССГ ($n = 37$);
- подгруппа 2.2 – пациенты без признаков ССГ ($n = 42$).

Все группы были статистически сопоставимы по полу и возрасту. Всем пациентам и группе контроля выполнен

- **Рисунок.** Пример анализа полиморфного маркера rs7947461 (C > T) в гене TRIM21 с использованием кривых плавления ДНК
- **Figure.** Example of the analysis of rs7947461 (C > T) polymorphic marker in the TRIM21 gene using DNA melting curves



забор венозной крови. Материалом для исследования служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с помощью протеинкиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Выделенные образцы ДНК хранили при температуре -20°C .

Идентифицировали аллели полиморфных маркеров rs915956, rs4144331 и rs7947461 гена *TRIM21* и маркера rs33996649 гена *PTPN22* с помощью метода: анализ кривых плавления ДНК (High Resolution Melting Point Analysis (HRM)). При работе использовали набор qPCRmix-HS SYBR, предназначенный для ПЦР в реальном времени с интеркалирующим красителем SYBR Green I, в соответствии с протоколом производителя (Евроген, Россия). В состав qPCRmix-HS SYBR входили следующие компоненты: HS Taq ДНК полимеразы, краситель SYBR Green I, смесь нуклеотидтрифосфатов, Mg^{2+} , реакционный буфер. Реакционный буфер оптимизирован для специфичной работы HS Taq ДНК полимеразы, а также для длительного хранения и многократного замораживания – размораживания смеси. Концентрация ионов магния в 1х реакционной смеси – 3 мМ, концентрация каждого нуклеотидтрифосфата – 0,2 мМ. ПЦР проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 1х qPCRmix-HS SYBR, по 0,4 мкМ каждого праймера, 50–100 нг ДНК матрицы; в 96-луночных планшетах «Optical Reaction Plate» на амплификаторе BioRad CFX96 qPCR System (Bio-Rad, США) по следующей программе: предварительная денатурация: 1 цикл, 95°C , 5 мин; ПЦР: 40 циклов (95°C – 30 с; 58°C – 30 с; 72°C – 30 с). Плавление продуктов амплификации проводили в диапазоне 55 – 95°C с увеличением температуры на $0,5^{\circ}\text{C}$ каждые 10 с (рис.). Обработку полученных данных проводили в программной среде Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полиморфных маркеров rs915956, rs7947461, rs4144331 гена TRIM21 в группе пациентов с ПСШ

С помощью метода анализа кривых плавления ДНК была проведена идентификация частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs4144331, rs915956, rs7947461 гена *TRIM21* в выборке пациентов с ПСШ ($n = 75$) и группе контроля ($n = 131$).

При анализе распределения частот генотипов полиморфного маркера rs915956 гена *TRIM21* в группе пациентов с ПСШ и контрольной группы для полиморфного маркера не было найдено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

При сравнении результатов генотипирования, полученных в подгруппе 1.1 с группой контроля для полиморфного маркера rs7947461 гена *TRIM21*, выявлена тенденция к ассоциации данного маркера с риском поражения глазной поверхности (табл. 1).

Ассоциации полиморфного маркера rs7947461 гена *TRIM21* в подгруппе 1.1 и 1.2 с риском развитием СКК не установлено ($p = 0,901$).

В табл. 2 показана ассоциация полиморфного маркера rs4144331 гена *TRIM21* с риском развития ПСШ у пациентов группы 1.

Наблюдаемое распределение частот генотипов по полиморфному маркеру rs4144331 у пациентов группы 1 не соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга. Несовпадение равновесию Харди – Вайнберга, по всей видимости, объясняется небольшим объемом исследованной выборки.

Предрасполагающий генотип AA полиморфного маркера rs4144331 гена *TRIM21* был обнаружен только

- **Таблица 1.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs7947461 гена TRIM21 у пациентов подгруппы 1.1 и группы контроля
- **Table 1.** Distribution of rs7947461 polymorphic marker genotype frequencies in the TRIM21 gene in patients of subgroup 1.1 and control group

Генотипы	Пациенты 1.1 n = 40	Контроль n = 100	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,350	0,571	4,65	0,09	0,46	0,23–0,92
CT	0,475*	0,371			0,96	0,49–1,90
TT	0,175	0,057			2,19	1,08–4,43

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

- **Таблица 2.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs4144331 гена TRIM21 у пациентов группы 1 и контрольной группы

- **Table 2.** Distribution of rs4144331 polymorphic marker genotype frequencies in the TRIM21 gene in patients of group 1 and control group

Генотипы	Пациенты группы 1 n = 75	Контроль n = 100	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,400	0,650	33,79	5,0x10-8	0,23	0,14–0,32
CA	0,225*	0,330			0,38	0,33–0,66
AA	0,375	0,020			4,19	2,38–7,37

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

- **Таблица 3.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs4144331 гена TRIM21 у пациентов с ПСШ и группы контроля

- **Table 3.** Distribution of rs4144331 polymorphic marker genotype frequencies in the TRIM21 gene in patients with primary Sjgren's syndrome and control group

Генотипы	Пациенты 1.1 n = 40	Пациенты 1.2 n = 35	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,453	0,650	27,13	1,0 x 10-6	0,31	0,19–0,41
CA	0,253*	0,330			0,49	0,42–0,75
AA	0,293	0,020			3,19	1,97–5,17

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

в группе пациентов с ПСШ, причем как с ССГ, так и без ССГ. В контрольной группе (здоровые добровольцы) данный генотип был обнаружен только у 2 лиц. Для определения ассоциации данного маркера с риском развития ССГ провели сравнение подгрупп 1.1 и 1.2, результаты представлены в *табл. 3*.

Была выявлена ассоциация маркера rs4144331 с развитием ССГ аутоиммунной этиологии ($\chi^2 = 17,50$; OR = 16,87, CI_{95%} = (1,09–142,47), p = 0,004). Участия predisposing генотипа AA в патогенезе экзогенного ССГ не обнаружено (p = 0,7).

Анализ полиморфных маркеров rs915956, rs7947461, rs4144331 гена TRIM21 в группе пациентов с РА

При анализе распределения частот генотипов полиморфных маркеров rs915956, rs7947461, rs4144331 гена TRIM21 на выборке пациентов с РА (n = 79) и группе кон-

троля (n = 131) выявлена ассоциация полиморфного маркера rs915956 с риском развития РА (*табл. 4*).

Также выявлено участие данного маркера в развитии ССГ на фоне РА (*табл. 5*).

Удалось установить, что предрасполагающий генотип TT маркера rs915956 гена TRIM21 предположительно ответственен за развитие ССГ аутоиммунной этиологии. Для подтверждения этой гипотезы дополнительно провели сравнение групп пациентов с аутоиммунным и экзогенным ССГ. На основании статистической обработки полученных результатов ($\chi^2 = 17,50$; OR = 10,77, CI_{95%} = (1,18–98,03), p = 0,017) определено, что маркер ответственен за предрасположенность к развитию ССГ только аутоиммунного генеза и не участвует в развитии экзогенного.

Выявлена ассоциация маркера rs7947461 с развитием повреждения глазной поверхности. Результаты отражены в *табл. 6*.

● **Таблица 4.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs915956 гена TRIM21 у пациентов группы 2 и группы контроля

● **Table 4.** Distribution of rs915956 polymorphic marker genotype frequencies in the TRIM21 gene in patients of group 2 and control group

Генотипы	Пациенты группы 2 n = 79	Контроль n = 100	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,324	0,670	17,81	0,0001	0,25	0,14–0,41
CT	0,324*	0,240			0,70	0,44–1,20
TT	0,351	0,090			3,97	2,25–7,01

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

● **Таблица 5.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs915956 гена TRIM21 в подгруппах 2.1 и 2.2

● **Table 5.** Distribution of rs915956 polymorphic marker genotype frequencies in the TRIM21 gene in patients of group 2.1 and group 2.2

Генотипы	Пациенты 2.1 n = 37	Пациенты 2.2 n = 42	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,324	0,595	10,70	0,0048	0,30	0,15–0,38
CT	0,324*	0,333			0,55	0,39–1,05
TT	0,351	0,071			3,38	1,71–6,65

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

● **Таблица 6.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs7947461 гена TRIM21 в подгруппах 2.1 и 2.2

● **Table 6.** Distribution of rs7947461 polymorphic marker genotype frequencies in the TRIM21 gene in patients of group 2.1 and group 2.2

Генотипы	Пациенты 2.1 n = 37	Пациенты 2.2 n = 42	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,324	0,500	20,56	3,0x10 ⁻⁵	0,27	0,12–0,44
CT	0,189*	0,452			0,23	0,16–0,53
TT	0,486	0,048			3,68	1,89–7,16

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

Установлено, что наличие генотипа TT маркера rs7947461 повышает риск повреждения глазной поверхности только в подгруппе 2.1. При сравнении этой подгруппы с группой пациентов с экзогенным ССГ с высокой степенью достоверности было установлено, что данный генотип TT маркера rs7947461 ответственен за развитие и экзогенного ССГ (табл. 7).

Статистически значимых различий для маркера rs4144331 найдено не было ($p = 0,961$), что позволило предположить, ответственность маркера rs4144331 только за развитие РА. Для подтверждения данной гипотезы провели сравнение пациентов группой 2.1 и контрольной (табл. 8).

Полученные результаты подтвердили взаимосвязь предрасполагающего генотипа AA полиморфного маркера rs4144331 гена TRIM21 только с развитием РА, а с ССГ на фоне РА – на уровне тенденции ($p = 0,085$).

Анализ полиморфных маркеров rs2476601 и rs33996649 гена PTPN22 в группе пациентов с ПСШ

В выборке пациентов с ПСШ ($n = 75$) и группе контроля ($n = 131$) был проведен поиск ассоциации и анализ распределения частот генотипов полиморфных маркеров rs2476601, rs33996649 гена PTPN22 методом анализа кри-вых плавления ДНК.

Доказана статистически достоверная ассоциация предрасполагающего генотипа TT полиморфного маркера rs33996649 гена PTPN22 с риском развития ССГ ауто-иммунного генеза ($p = 0,001$).

Сравнительные результаты генотипирования пациентов с аутоиммунным и экзогенным ССГ представлены в табл. 9.

В результате проведенного исследования установлено, что предрасполагающий генотип TT полиморфного маркера rs33996649 гена PTPN22 ассоциирован с риском возникновения экзогенного ССГ ($p = 0,001$).

● **Таблица 7.** аспределение частот генотипов полиморфного маркера rs7947461 гена TRIM21 в группах пациентов с ССГ при АИЗ и экзогенном ССГ

● **Table 7.** Distribution of rs7947461 polymorphic marker genotype frequencies in the TRIM21 gene in the groups of patients with dry eye syndrome (DES) in autoimmune diseases and exogenous DES

Генотипы	Пациенты с экз. ССГ n = 31	Пациенты с аут. ССГ n = 37	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,032	0,338	11,04	0,004	0,40	0,21–0,75
CT	0,516*	0,338			1,11	0,61–2,00
TT	0,452	0,324			2,51	1,33–4,72

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

● **Таблица 8.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs4144331 гена TRIM21 у пациентов подгруппы 2.1 и группы контроля

● **Table 8.** Distribution of rs4144331 polymorphic marker genotype frequencies in the TRIM21 gene in patients of group 2.1 and control group

Генотипы	Пациенты 2.1 n = 37	Контроль n = 100	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,444	0,480	10,47	0,005	0,63	0,34–0,79
CA	0,278*	0,420			0,52	0,41–0,97
AA	0,278	0,100			1,60	1,03–2,47

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

● **Таблица 9.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs33996649 гена PTPN22 в группах пациентов с ССГ аутоиммунной и экзогенной этиологии

● **Table 9.** Distribution of rs33996649 polymorphic marker genotype frequencies in the PTPN22 gene in the groups of patients with DES of autoimmune and exogenous etiology

Генотипы	Пациенты с аут. АИЗ n = 77	Пациенты с экз. ССГ n = 31	χ^2	p	OR	
					знач.	CI95%
CC	0,506	0,871	12,37	0,002	0,21	0,08–0,55
CT	0,390*	0,097			1,58	0,87–2,88
TT	0,104	0,032			4,86	1,83–12,90

* Распределение частот не соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% C.I. – 95%-ный доверительный интервал (Confidence Interval).

Анализ полиморфных маркеров rs2476601 и rs33996649 гена PTPN22 в группе пациентов с РА

При анализе распределения частот генотипов полиморфных маркеров rs2476601 и rs33996649 гена PTPN22 у пациентов с РА (n = 79) и контрольной группы (n = 131) не было найдено статистически значимых различий, а также ассоциаций с риском развития ССГ при РА (p = 0,489 и p = 0,168, p = 0,485 и p = 0,118 соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования была установлена ассоциация полиморфного маркера rs4144331 гена TRIM21 с риском развития ССГ на фоне ПСШ. Выявлено, что предрасполагающий генотип TT полиморфного маркера rs915956 гена TRIM21 ответственен

за высокий риск развития ССГ при РА и не связан с возникновением экзогенного ССГ.

Предрасполагающий генотип TT маркера rs7947461 гена TRIM21 ассоциирован как с развитием ССГ при РА, так и экзогенным ССГ. С высокой степенью достоверности определена взаимосвязь генотипа AA полиморфного маркера rs4144331 гена TRIM21 с риском развития РА и на уровне тенденции с ССГ. Определено прогностическое значение полиморфного маркера rs33996649 гена PTPN22 с риском развития ССГ при ПСШ. Помимо этого, данный маркер был выделен в ходе генотипирования в группе пациентов с экзогенным ССГ. Взаимосвязи второго полиморфного маркера rs2476601 гена PTPN22 с ССГ не установлено. В то же время выявлено, что ни один маркер гена PTPN22 не ассоциирован с ССГ на фоне РА.

● **Таблица 10.** Полиморфные маркеры для прогнозирования возникновения ССГ различной этиологии, включенные в диагностическую панель

● **Table 10.** Polymorphic markers for the prediction of the occurrence of DES of various etiologies included in the test panel

Ген TRIM21				Ген PTPN22
Полиморфный маркер	rs7947461	rs915956	rs4144331	rs33996649
Генотип	ТТ	ТТ	АА	ТТ

Полиморфизмы генов не являются непосредственной и обязательной причиной развития патологического процесса, но могут обуславливать риск его возникновения под воздействием различных внешних факторов. Предложенный современный способ, основанный на методе анализа кривых плавления ДНК, позволяет предложить диагностическую панель определения полиморфных маркеров (табл. 10).

Благодаря одновременному анализу полиморфизмов генов *TRIM21* и *PTPN22* возможно изучение особенностей

фенотипических проявлений офтальмологических нарушений не только аутоиммунной, но и экзогенной этиологии. Данные исследования дополняют алгоритм диагностических методов исследований при ССГ и на доклиническом этапе (при отсутствии клинико-функциональных изменений) – прогнозировать его развитие, а в последующем стать основой для персонализированного подхода к терапии заболевания. 

Поступила / Received 29.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2021

Принята в печать / Accepted 16.07.2021

Список литературы

- Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., Belmonte C., Bron A.J., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–812. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>.
- Şimşek C., Doğru M., Kojima T., Tsubota K. Current Management and Treatment of Dry Eye Disease. *Türk J Ophthalmol.* 2018;48(6):309–313. <https://doi.org/10.4274/tjo.69320>.
- Uchino M. What We Know About the Epidemiology of Dry Eye Disease in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59(14):1–6. <https://doi.org/10.1167/jovs.17-23491>.
- Aggarwal S., Galor A. What's new in dry eye disease diagnosis? Current advances and challenges. *F100Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1952. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16468.1>.
- Полунин Г.С., Куренков В.В., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Новая клиническая классификация синдрома сухого глаза. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2003;3(3):53–56. Режим доступа: https://aktipol.com/usr/files/article_dry_eye.pdf.
- Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена. М.: Московский государственный Университет имени М.В. Ломоносова; 2013. 600 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28059569>.
- Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. *Иммунология: атлас.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с. Режим доступа: http://webirbis.kgmu.kz/irbis64r_11/books/R.M.Хаитов_Иммунология.pdf.
- Bolstad A.I., Jonsson R. Gene Therapy Gene therapeutics in Sjögren's syndrome. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(6):763–772. <https://doi.org/10.1517/14712598.5.6.763>.
- El-Asrar A.M., Struyf S., Al-Kharashi S.A., Missotten L., Van Damme J., Geboes K. Expression of T lymphocyte chemoattractants and activation markers in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(10):1175–1180. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.10.1175>.
- Albertsmeyer A.C., Kakkassery V., Spurr-Michaud S., Beeks O., Gipson I.K. Effect of pro-inflammatory mediators on membrane-associated mucins expressed by human ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2010;90(3):444–451. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.12.009>.
- Tamhane M., Cabrera-Ghayouri S., Abelian G., Viswanath V. Review of Biomarkers in Ocular Matrices: Challenges and Opportunities. *Pharm Res.* 2019;36(3):40. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2569-8>.
- McDermott A.M., Perez V., Huang A.J., Pflugfelder S.C., Stern M.E., Baudouin C. et al. Pathways of corneal and ocular surface inflammation: a perspective from the cullensymposium. *Ocul Surf.* 2005;3(4 Suppl.):S131–S138. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70238-0](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70238-0).
- Marshall L.L., Stevens G.A. Management of Primary Sjögren's Syndrome. *Consult Pharm.* 2018;33(12):691–701. <https://doi.org/10.4140/TCPn.2018.691>.
- Kuklinski E., Asbell P.A. Sjogren's syndrome from the perspective of ophthalmology. *Clin Immunol.* 2017;182:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.017>.
- Zlatanović G., Veselinović D., Cekić S., Zivković M., Dordević-Jocić J., Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(4):323–327. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2010.2680>.
- Kang M.H., Kim M.K., Lee H.J., Lee H.I., Wee W.R., Lee J.H. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Science.* 2011;26(7):938–944. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.7.938>.
- Daguano C., Bochinia C., Gehlén M. Anterior uveitis in the absence of scleritis in a patient with rheumatoid arthritis: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(2):132–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779672/>.
- Kemeny-Beke A., Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol.* 2020;40(2):503–510. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01183-9>.
- Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S., Jia X. et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44(3):291–296. <https://doi.org/10.1038/ng.1076>.
- Tong X., Li Z., Wu Y., Fu X., Zhang Y., Fan H. COMT 158G/A and CYP1B1 432C/G polymorphisms increase the risk of endometriosis and adenomyosis: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:17–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.039>.
- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В. Молекулярно-генетические исследования в прогнозе течения сухого кератоконъюнктивита. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(3):108–115. <https://doi.org/10.17116/oftalma20181343108>.
- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Бурденный А.М., Лукина С.С., Логинов В.И. Взаимосвязь полиморфизмов гена *TRIM21* с тяжестью сухого кератоконъюнктивита при ревматоидном артрите и болезни Шегрена. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5):192–197. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052192>.
- Al-Majdoub M., Koy C., Lorenz P., Thiesen H.J., Glocker M.O. Mass spectrometric and peptide chip characterization of an assembled epitope: analysis of a polyclonal antibody model serum directed against the Sjögren/systemic lupus erythematosus autoantigen TRIM21. *J Mass Spectrom.* 2013;48(6):651–659. <https://doi.org/10.1002/jmr.3208>.
- Begovich A.B., Carlton V.E., Honigberg L.A., Schrodri S.J., Chokkalingam A.P., Alexander H.C. et al. A missense single nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):330–337. <https://doi.org/10.1086/422827>.
- Bottini N., Peterson E.J. Tyrosine Phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development and disease. *Annu Rev Immunol.* 2013;32:83–119. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120249>.
- Huang J.J., Qiu Y.R., Li H.X., Sun D.H., Yang J., Yang C.L. A PTPN22 promoter polymorphism 21123G>C is associated with RA pathogenesis in Chinese. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):767–771. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1705-x>.

References

- Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., Belmonte C., Bron A.J., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–812. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>.
- Şimşek C., Doğru M., Kojima T., Tsubota K. Current Management and Treatment of Dry Eye Disease. *Türk J Ophthalmol.* 2018;48(6):309–313. <https://doi.org/10.4274/tjo.69320>.
- Uchino M. What We Know About the Epidemiology of Dry Eye Disease in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59(14):1–6. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23491>.
- Aggarwal S., Galor A. What's new in dry eye disease diagnosis? Current advances and challenges. *F100Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1952. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16468.1>.
- Polunin G.S., Kurenkov V.V., Safonova T.N., Polunina E.G. New clinical classification of dry eye syndrome. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftalmologiya = Refractive Surgery and Ophthalmology.* 2003;3(3):53–56. (In Russ.) Available at: https://aktipol.com/usr/files/article_dry_eye.pdf.
- Safonova T.N., Vasiliev V.I., Likhvantseva V.G. *Sjogren syndrome.* Moscow: Lomonosov Moscow State University; 2013. 600 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28059569>.
- Khaitov P.M., Yarin A.A., Pinegin B.V. *Immunology: atlas.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 624 p. (In Russ.) Available at: http://webirbis.kgmu.kz/irbis64r_11/books/P.M.Хайтов_Иммунология.pdf.
- Bolstad A.I., Jonsson R. Gene Therapy Gene therapeutics in Sjögren's syndrome. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(6):763–772. <https://doi.org/10.1517/14712598.5.6.763>.
- El-Asrar A.M., Struyf S., Al-Kharashi S.A., Missotten L., Van Damme J., Geboes K. Expression of T lymphocyte chemoattractants and activation markers in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(10):1175–1180. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.10.1175>.
- Albertsmeijer A.C., Kakkassery V., Spurr-Michaud S., Beeks O., Gipson I.K. Effect of pro-inflammatory mediators on membrane-associated mucins expressed by human ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2010;90(3):444–451. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.12.009>.
- Tamhane M., Cabrera-Ghayouri S., Abelian G., Viswanath V. Review of Biomarkers in Ocular Matrices: Challenges and Opportunities. *Pharm Res.* 2019;36(3):40. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2569-8>.
- McDermott A.M., Perez V., Huang A.J., Pflugfelder S.C., Stern M.E., Baudouin C. et al. Pathways of corneal and ocular surface inflammation: a perspective from the cullensymposium. *Ocul Surf.* 2005;3(4 Suppl): S131–138. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70238-0](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70238-0).
- Marshall L.L., Stevens G.A. Management of Primary Sjögren's Syndrome. *Consult Pharm.* 2018;33(12):691–701. <https://doi.org/10.4140/TCPn.2018.691>.
- Kuklinski E., Asbell P.A. Sjogren's syndrome from the perspective of ophthalmology. *Clin Immunol.* 2017;182:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.017>.
- Zlatanović G., Veselinović D., Cekić S., Zivković M., Dorđević-Jocić J., Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(4):323–327. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2010.2680>.
- Kang M.H., Kim M.K., Lee H.J., Lee H.I., Wee W.R., Lee J.H. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Science.* 2011;26(7):938–944. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.7.938>.
- Daguano C., Bochinia C., Gehlén M. Anterior uveitis in the absence of scleritis in a patient with rheumatoid arthritis: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(2):132–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779672/>.
- Kemeny-Beke A., Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol.* 2020;40(2):503–510. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01183-9>.
- Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S., Jia X. et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44(3):291–296. <https://doi.org/10.1038/ng.1076>.
- Tong X., Li Z., Wu Y., Fu X., Zhang Y., Fan H. COMT 158G/A and CYP1B1 432C/G polymorphisms increase the risk of endometriosis and adenomyosis: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:17–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.039>.
- Safonova T.N., Zaitseva G.V. Molecular genetic examination for dry eye syndrome prognosis. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2018;134(3):108–115. <https://doi.org/10.17116/oftalma20181343108>.
- Zaitseva G.V., Loginov V.I., Burdenniy A.M., Lukina S.S. Association of polymorphisms of the TRIM21 gene with the severity of dry keratoconjunctivitis in rheumatoid arthritis and Sjogren's disease. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2019;135(5):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052192>.
- Al-Majdoub M., Koy C., Lorenz P., Thiesen H.J., Glocker M.O. Mass spectrometric and peptide chip characterization of an assembled epitope: analysis of a polyclonal antibody model serum directed against the Sjögren/systemic lupus erythematosus autoantigen TRIM21. *J Mass Spectrom.* 2013;48(6):651–659. <https://doi.org/10.1002/jmr.3208>.
- Begovich A.B., Carlton V.E., Honigberg L.A., Schrodi S.J., Chokkalingam A.P., Alexander H.C. et al. A missense single nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):330–337. <https://doi.org/10.1086/422827>.
- Bottini N., Peterson E.J. Tyrosine Phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development and disease. *Annu Rev Immunol.* 2013;32:83–119. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120249>.
- Huang J.J., Qiu Y.R., Li H.X., Sun D.H., Yang J., Yang C.L. A PTPN22 promoter polymorphism 21123G>C is associated with RA pathogenesis in Chinese. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):767–771. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1705-x>.

Информация об авторах:

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, А, Б; safotat@mail.ru

Зайцева Галина Валерьевна, младший научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, А, Б; privezentseva.galya@mail.ru

Бурденный Алексей Михайлович, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; burdenyuy@gmail.com

Логинов Виталий Игоревич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; loginov7w@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana N. Safonova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Pathology of the Lacrimal System, Research Institute of Eye Diseases; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; safotat@mail.ru

Galina V. Zaitseva, Junior Researcher, Department of Lacrimal System Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; privezentseva.galya@mail.ru

Alexey M. Burdennyy, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Pathogenomics and Transcriptomics, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315 Russia; burdennyy@gmail.com

Vitaly I. Loginov, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Pathogenomics and Transcriptomics, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315 Russia; loginov7w@gmail.com

Тактика комбинированного (ANTI-VEGF и лазерного) лечения вторичной оперированной рефрактерной неоваскулярной глаукомы (клиническое наблюдение)

А.А. Гамидов, ORCID: 0000-0002-9192-449X, algam@bk.ru

З.В. Сурнина✉, ORCID: 0000-0001-5692-1800, MEDZOE@yandex.ru

И.В. Андреева, ORCID: 0000-0002-4907-0902, ira.gur@mail.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, ул. Россолимо, д. 11 А, Б

Резюме

Введение. Тромбоз (окклюзии) центральной вены сетчатки (ОЦВС) и ее ветвей является одной из основных причин потери или значительного снижения зрения, в том числе у лиц трудоспособного возраста, при этом ОЦВС является вторым по распространенности сосудистым заболеванием сетчатки после диабетической ретинопатии. Показатели заболеваемости неуклонно увеличиваются с возрастом, составляя 0,7% в возрастной группе 49–60 лет и достигая 4,6% у лиц старше 80 лет. Острое нарушение ретинального венозного кровотока нередко приводит к ишемии сетчатки, запуская механизм активации эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF). У четверти пациентов окклюзии вен сетчатки и ее ветвей изначально протекают по ишемическому типу, для которого характерно формирование обширных неперфузируемых зон сетчатки, занимающих область 10 и более площадей диска зрительного нерва (ДЗН) по данным флюоресцентной ангиографии (ФАГ). У 34% таких пациентов в течение 3 лет неишемический тип венозных окклюзий переходит в ишемический.

Цель. Разработать оптимальный алгоритм ведения пациентов с оперированной неоваскулярной некомпенсированной глаукомой на фоне окклюзии ЦВС.

Материалы и методы. Два пациента с оперированной вторичной посттромботической неоваскулярной глаукомой III-с стадии. В комбинированной последовательной терапии использовали интравитреальное введение анти-VEGF-препарата афлиберцепта (0,5 мг), проводили лазеркоагуляцию остаточных новообразованных сосудов, лазерную реконструкцию в зоне хирургического вмешательства, контактную транссклеральную циклолазеркоагуляцию, панретиальную лазеркоагуляцию сетчатки.

Результаты. Проведенное комбинированное последовательное лечение в сочетании с назначением гипотензивных препаратов в каплях позволило стабилизировать уровень ВГД. Показатели ВГД в течение 1 года наблюдения сохранялись на уровне нормальных значений.

Заключение. Использование комбинированных лазерных технологий и анти-VEGF-терапии позволяет потенцировать и пролонгировать гипотензивный эффект при лечении пациентов с оперированной вторичной рефрактерной неоваскулярной глаукомой на фоне окклюзии ЦВС.

Ключевые слова: неоваскулярная глаукома, лазеркоагуляция сетчатки, циклолазеркоагуляция, интравитреальные инъекции, внутриглазное давление

Для цитирования: Гамидов А.А., Сурнина З.В., Андреева И.В. Тактика комбинированного (ANTI-VEGF и лазерного) лечения вторичной оперированной рефрактерной неоваскулярной глаукомы (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2021;(12):374–378. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-374-378>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with operated refractory neovascular glaucoma (clinical observation)

Alibek A. Gamidov, ORCID: 0000-0002-9192-449X, algam@bk.ru

Zoya V. Surnina✉, ORCID: 0000-0001-5692-1800, MEDZOE@yandex.ru

Irina V. Andreeva, ORCID: 0000-0002-4907-0902, ira.gur@mail.ru

Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Introduction. Thrombosis (occlusion) of the central retinal vein (RCVO) and its branches is one of the main causes of loss or significant decrease in vision, including in people of working age, while RCVO is the second most common retinal vascular disease after diabetic retinopathy. The incidence rates steadily increase with age, amounting to 0.7% in the 49–60 age group and reaching 4.6% in people over 80 years old. Acute violation of retinal venous blood flow often leads to retinal ischemia, triggering the mechanism of activation of endothelial vascular growth factor (VEGF). In a quarter of patients, occlusions of the retinal veins and its branches initially proceed according to the ischemic type, which is characterized by the formation of extensive non-perfused retinal zones occupying an area of 10 or more areas of the optic nerve head (optic nerve disc) according to fluorescent angiography (FAG). In 34% of such patients, the non-ischemic type of venous occlusion becomes ischemic within 3 years.

Aim. To develop an optimal algorithm for the management of patients with operated neovascular uncompensated glaucoma against the background of occlusion of the central retinal vein.

Materials and methods. Two patients with operated secondary neovascular glaucoma of stage III-c. In the combined sequential therapy, the anti-VEGF medication Aflibercept (0.5 mg) was used, laser coagulation of residual newly formed vessels, laser reconstruction in the surgical area, contact transcleral cyclolaser coagulation, and laser coagulation of the peripheral parts of the retina were performed.

Results. The combined sequential treatment, combined with the appointment of antihypertensive drugs in drops, allowed to stabilize the level of IOP. IOP indicators remained at the level of normal values during 1 year of follow-up.

Conclusion. The use of combined laser technologies and anti-VEGF therapy allows potentiating and prolonging the hypotensive effect in the treatment of patients with operated secondary refractory neovascular glaucoma against the background of occlusion of the central retinal vein.

Keywords: neovascular glaucoma, laser coagulation of the retina, cyclolaser coagulation, intravitreal injections, intraocular pressure

For citation: Gamidov A.A., Surnina Z.V., Andreeva I.V. Management of patients with operated refractory neovascular glaucoma (clinical observation). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):374–378. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-374-378>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз (окклюзии) центральной вены сетчатки (ОЦВС) и ее ветвей является одной из основных причин потери или значительного снижения зрения, в том числе у лиц трудоспособного возраста, при этом ОЦВС является вторым по распространенности сосудистым заболеванием сетчатки после диабетической ретинопатии [1]. Показатели заболеваемости неуклонно увеличиваются с возрастом, составляя 0,7% в возрастной группе 49–60 лет и достигая 4,6% у лиц старше 80 лет. Острое нарушение ретинального венозного кровотока нередко приводит к ишемии сетчатки, запуская механизм активации эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF). У четверти пациентов окклюзии вен сетчатки и ее ветвей изначально протекают по ишемическому типу, для которого характерно формирование обширных неперфузируемых зон сетчатки, занимающих область 10 и более площадей диска зрительного нерва (ДЗН) по данным флуоресцентной ангиографии (ФАГ). У 34% таких пациентов в течение 3 лет неишемический тип венозных окклюзий переходит в ишемический [1, 2].

Повышенная вазопрлиферативная активность стимулирует формирование неоваскуляризации сетчатки, радужки и угла передней камеры (УПК). Предикторами развития неоваскулярных осложнений являются низкая острота зрения, чаще всего обусловленная развитием кистовидного макулярного отека, а также наличие значительной площади неперфузируемых зон сетчатки (по данным ФАГ) [3]. Неоваскуляризация впервые обнаруживается при гониоскопии в виде тонкой сосудистой сети, прилегающей к трабекулярной зоне, и по краю зрачка. При этом новообразованные сосуды в составе фиброваскулярной ткани покрывают собой поверхность внутриглазных структур, в том числе в области трабекулярного переплета [4]. В свою очередь, наличие новообразованных сосудов в УПК провоцирует развитие рецидивирующей гипеми и образование иридо-ангулярных сращений, что при отсутствии должного лечения немину-

емо заканчивается органической блокадой дренажной зоны глаза, нарушением оттока внутриглазной жидкости и формированием так называемой неоваскулярной глаукомы (НГ) [5].

Новообразованные сосуды в переднем отрезке глаза наиболее часто выявляются при изначально ишемическом типе окклюзий вен сетчатки, что приводит к развитию НГ по меньшей мере у 23% пациентов в течение 15 мес. [1]. Несмотря на значительный прогресс, связанный с внедрением новых диагностических инструментов, таких как оптическая когерентная томография, и повсеместное применение антиангиогенной терапии, а также имплантируемых препаратов глюкокортикоидов, проблема лечения НГ не утрачивает свою актуальность.

Посттромботическая НГ относится к рефрактерным формам глаукомы, отличается тяжелым течением и имеет неблагоприятный прогноз в отношении зрительных функций [3]. При НГ в качестве основного лечения используются хирургические методы как наиболее эффективные, однако они не всегда позволяют добиться стойкого гипотензивного эффекта и стабилизации зрительных функций [1]. Непродолжительный гипотензивный эффект любого антиглаукомного вмешательства, в том числе при НГ, во многом определяется склонностью к избыточному рубцеванию, что поставило перед исследователями задачу поиска средств, блокирующих процессы ангиогенеза.

В эксперименте на животных было доказано, что анти-VEGF-препараты – афлиберцепт и ранибизумаб при интравитреальном введении, проникая в стенки кровеносных сосудов радужки и цилиарного тела, уменьшают их фенестрацию, что, в свою очередь, способствует снижению проницаемости капилляров [6]. В комплексной терапии НГ в течение ряда лет успешно применяется бевацизумаб – противоопухолевое средство, представляющее собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, избирательно ингибирующие связывание человеческого фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток (препарат не зарегистрирован

в РФ для применения в офтальмологической практике). Введение бевацизумаба в переднюю камеру глаза и стекловидное тело способствует частичному запустеванию новообразованных сосудов в радужке и в УПК и нормализации внутриглазного давления [7]. Применяемый метод часто приносит кратковременный положительный эффект и применяется в качестве подготовки к проведению фотокоагуляции сетчатки или оперативного вмешательства [8–10]. На сегодняшний день не существует хирургических технологий, гарантирующих пролонгированный гипотензивный эффект в лечении рефрактерных глауком [11], в связи с чем вопрос поиска новых технологических решений данной задачи сохраняет свою актуальность.

Цель – разработать оптимальный алгоритм ведения пациентов с оперированной неоваскулярной некомпенсированной глаукомой на фоне окклюзии ЦВС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли два пациента с оперированной вторичной посттромботической НГ, соответствующей III-с стадии. В анамнезе пациентов имелись указания на перенесенный тромбоз центральной вены сетчатки (ТЦВС) давностью 1,5 и 2 года соответственно. В течение этого периода терапия по поводу ТЦВС ограничивалась только консервативным медикаментозным лечением. Хирургическое вмешательство по поводу глаукомы проводилось в первом случае через 11 мес., во втором – спустя 1,5 года после ТЦВС. В первом случае выполнялась классическая синустрабекулоэктомия, во втором – непроникающая глубокая склерэктомия. Антиглаукомное вмешательство имело временный гипотензивный эффект.

При осмотре внутриглазное давление (ВГД) у пациентов на максимальном режиме составляло 48 и 39 мм рт. ст. соответственно, острота зрения с максимальной коррекцией – 0,1 и 0,3. Низкая острота зрения в определенной степени была обусловлена наличием макулярной

отека (МО). Оба пациента имели относительно прозрачные оптические среды, что позволило провести полноценное обследование и комбинированное лечение.

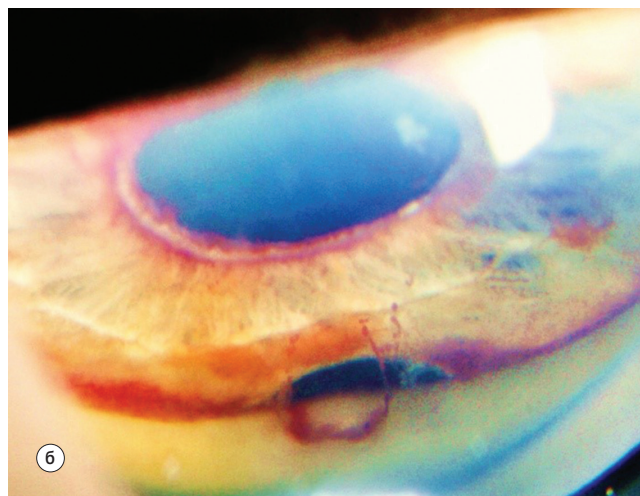
В работе использовались следующие методы исследования: биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, фоторегистрация, тонометрия по Гольдману. На представленных ниже снимках (рис. 1) отчетливо визуализируются основные биомикроскопические признаки НГ: рубеоз радужки, неоваскуляризация и кровоизлияния в УПК, органическая блокада УПК на фоне кругового иридо-ангулярного сращения. Кроме того, отмечаются рубцовые изменения в области хирургической фистулы с явлениями неоваскуляризации, частичная секлюзия зрачка.

Учитывая наличие у пациентов кистозного МО, в комбинированной терапии применяли анти-VEGF-препарат афлиберцепт (0,5 мг) для интравитреального введения, который способствовал уменьшению проявлений неоваскуляризации в переднем отрезке глаза, что позволило на следующем этапе эффективно применить лазерные методы лечения. Лазерное лечение начинали с коагуляции остаточных новообразованных сосудов в УПК, после чего сразу переходили к лазерной реконструкции в зоне хирургического вмешательства. Через 2 дня выполнялась контактная транссклеральная циклолазеркоагуляция (ТЦЛК) под ретробульбарной анестезией раствором лидокаина 2% по известной технологии [12]. После стабилизации ВГД выполняли лазеркоагуляцию сетчатки в доступных для вмешательства участках, включая периферические отделы.

Для лазерных вмешательств использовали следующие установки: офтальмокоагулятор Novus Varia (Lumenis, США) с непрерывным излучением на длине волны 0,532 мкм; полупроводниковый диодный офтальмокоагулятор (Milon Lahta, Санкт-Петербург, Россия) с непрерывным излучением на длине волны 0,810 мкм; Nd: YAG лазерный офтальмодеструктор LPULSA SYL-9000 Premio (LightMed, Тайвань – США) с импульсным режимом работы и излучением на длине волны 0,1064 мкм.

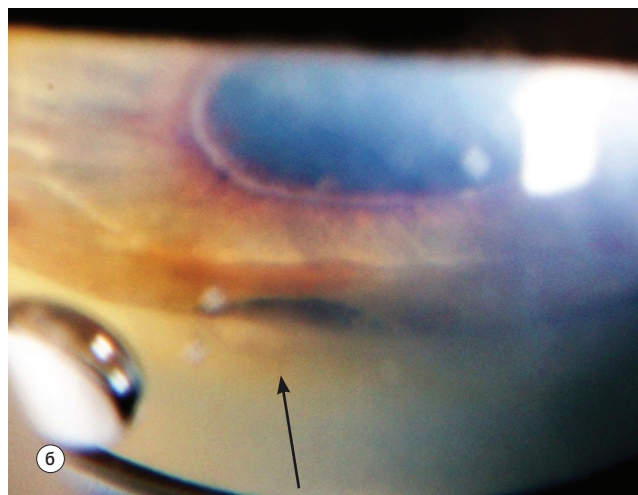
● **Рисунок 1.** Биомикроскопическая картина при неоваскулярной глаукоме пациента К.

● **Figure 1.** Biomicroscopic presentation of neovascular glaucoma in patient K.



а – рубеоз радужки, частичная секлюзия зрачка; б – неоваскуляризация УПК, круговое иридо-ангулярное сращение, рубцовые изменения и кровоизлияние в зоне хирургической фистулы

- **Рисунок 2.** Биомикроскопическая картина при неоваскулярной глаукоме пациента К. после лечения
 ● **Figure 2.** Biomicroscopic presentation of neovascular glaucoma in patient K. after treatment



а – рубцов радужки сохраняется только по краю зрачка, основные новообразованные сосуды не определяются; б – неоваскуляризация УПК отсутствует, не очень отчетливо определяется участок лазерной перфорации в зоне фистулы (стрелка)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-й день после интравитреального введения препарата афлиберцепт отмечали значительное уменьшение выраженности неоваскуляризации УПК, рассасывание кровоизлияний в УПК, а также уменьшение МО. Первый этап лазерного лечения с использованием «зеленого» излучения (0,532 мкм) позволил дополнительно блокировать сохранившиеся сосуды в области фистулы, что дало возможность бескровно провести лазерную реконструкцию фистулы путем рассечения рубцово-пролиферативной ткани с помощью лазерного деструктора.

Проведение первого этапа привело к заметному снижению ВГД, в первом случае на 8 мм рт. ст., во втором – на 11. Выполнение в последующем (на 3-й день) контактной ТЦЛК позволило нормализовать ВГД. Так, измерение его через 1 нед. после вмешательства позволило зафиксировать снижение в первом случае до 15, во втором – до 18 мм рт. ст. Лазеркоагуляция сетчатки на завершающем этапе приводила к уменьшению выраженности неоваскуляризации в периферических отделах сетчатки, что

способствовало устранению источника первичного пролиферации сосудов в передний отдел глаза.

Представлены снимки, демонстрирующие эффективность комбинированного подхода при лечении пациентов с НГ (рис. 2).

Следует отметить, что проведенное комбинированное лечение в сочетании с назначением гипотензивных препаратов в каплях позволило стабилизировать уровень ВГД. Показатели ВГД в течение 1 года наблюдения сохранялись на уровне нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование комбинированных лазерных технологий и анти-VEGF-терапии позволяет потенцировать и пролонгировать гипотензивный эффект при лечении пациентов с оперированной вторичной рефрактерной НГ на фоне окклюзии центральной вены сетчатки.

Поступила / Received 28.06.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 13.07.2021
 Принята в печать / Accepted 13.07.2021

Список литературы

1. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A., Bandello F., Battaglia Parodi M., Lanzetta P. et al. Management of retinal vein occlusion – consensus document. *Ophthalmologica*. 2011;226(1):4–28. <https://doi.org/10.1159/000327391>.
2. Hayreh S.S., Zimmerman B., Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(4):429–441. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70001-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70001-7).
3. Chan C.K., Ip M.S., Vanveldhuisen P.C., Oden N.L., Scott I.U., Tolentino M.J., Blodi B.A. SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1364–1372. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.020>.
4. Суркова В.К. Вторичная глаукома при тромбозе центральной вены сетчатки. В: Бикбов М.М. (ред.) *Восток – Запад: сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием. Уфа, 6–7 июня 2013 г.* Уфа; 2013, с. 204. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?13180>.
5. Chilor M.N., Grigg J.R., Playfair T.J. Bevacizumab (avastin) for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(5):494–496. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01521.x>.
6. Ludinsky M., Christner S., Su N., Taubitz T., Tschulakow A., Biesemeier A. et al. The effects of VEGF-A-inhibitors aflibercept and ranibizumab on the ciliary body and iris of monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(6):1117–1125. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3344-8>.
7. Wolf A., Burkhard von Jagow, Ulbig M., Haritoglou C. Intracameral injection of bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmologica*. 2011;226(2):51–56. <https://doi.org/10.1159/000327364>.
8. Ciftci S., Sakalar Y.B., Unlu K., Keklikci U., Caca I., Dogan E. Intravitreal bevacizumab combined with panretinal photocoagulation in the treatment

- of open angle neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(6):1028–1033. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882572/>
9. Moraczewski A.L., Lee R.K., Palmberg P.F., Rosenfeld P.J., Feuer WJ. Affiliations expand. Outcomes of treatment of neovascular glaucoma with intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(5):589–593. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.151472>.
 10. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455–467. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173249>.
 11. Еричев В.П., Бессмертный А.М., Василенкова Л.В., Калинина О.М. Возможности дренажной хирургии. В: Нестеров А.П. (ред.). *Материалы IV международной конференции "Глаукома: теории, тенденции, технологии" HRT клуб Россия-2006*: сборник научных статей. М.; 2006. С. 107–112.
 12. Гаврилина П.Д., Гамидов А.А., Баум О.И., Большунов А.В., Хомчик О.В., Соболев Э.Н. Лазерные транссклеральные технологии в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(6):133–120. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136061>.

References

1. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A., Bandello F., Battaglia Parodi M., Lanzetta P. et al. Management of retinal vein occlusion – consensus document. *Ophthalmologica.* 2011;226(1):4–28. <https://doi.org/10.1159/000327391>.
2. Hayreh S.S., Zimmerman B., Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(4):429–441. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70001-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70001-7).
3. Chan C.K., Ip M.S., Vanveldhuisen P.C., Oden N.L., Scott I.U., Tolentino M.J., Blodi B.A. SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1364–1372. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.020>.
4. Surkova V.K. Secondary glaucoma in central retinal vein thrombosis. In: Bikbov M.M. (ed.) *East – West: collection of research papers of the research and training conference on ophthalmic surgery with international participation*. Ufa, June 6–7, 2013. Ufa; 2013, p. 204. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?13180>.
5. Chilov M.N., Grigg J.R., Playfair T.J. Bevacizumab (avastin) for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35(5):494–496. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01521.x>.
6. Ludinsky M., Christner S., Su N., Taubitz T., Tschulakow A., Biesemeier A. et al. The effects of VEGF-A-inhibitors aflibercept and ranibizumab on the ciliary body and iris of monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(6):1117–1125. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3344-8>.
7. Wolf A., Burkhard von Jagow, Ulbig M., Haritoglou C. Intracameral injection of bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmologica.* 2011;226(2):51–56. <https://doi.org/10.1159/000327364>.
8. Ciftci S., Sakalar Y.B., Unlu K., Keklikci U., Caca I., Dogan E. Intravitreal bevacizumab combined with panretinal photocoagulation in the treatment of open angle neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(6):1028–1033. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882572/>
9. Moraczewski A.L., Lee R.K., Palmberg P.F., Rosenfeld P.J., Feuer WJ. Affiliations expand. Outcomes of treatment of neovascular glaucoma with intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(5):589–593. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.151472>.
10. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455–467. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173249>.
11. Eriчев В.П., Бессмертный А.М., Василенкова Л.В., Калинина О.М. Drainage surgery options. In: Nesterov A.P. (ed.). *Proceedings of the 4th International Conference – Glaucoma: Theories, Trends, Technologies* HRT Club Russia-2006: collection of research papers*. Moscow; 2006, pp. 107–112. (In Russ.)
12. Gavrilina P.D., Gamidov A.A., Baum O.I., Bolshunov A.V., Khomchik O.V., Sobol E.N. Transscleral laser therapy in the treatment of glaucoma. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;136(6):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136061113>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Гамидов А.А., Сурнина З.В., Андреева И.В.
 Написание текста – Гамидов А.А., Сурнина З.В., Андреева И.В.
 Обзор литературы – Гамидов А.А., Сурнина З.В., Андреева И.В.
 Перевод на английский язык – Гамидов А.А., Сурнина З.В.
 Анализ материала – Гамидов А.А., Сурнина З.В., Андреева И.В.
 Статистическая обработка – Гамидов А.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alibek A. Gamidov, Zoya V. Surnina, Irina V. Andreeva
 Text development – Alibek A. Gamidov, Zoya V. Surnina, Irina V. Andreeva
 Literature review – Alibek A. Gamidov, Zoya V. Surnina, Irina V. Andreeva
 Translation into English – Alibek A. Gamidov, Zoya V. Surnina
 Material analysis – Alibek A. Gamidov, Zoya V. Surnina, Irina V. Andreeva
 Statistical processing – Alibek A. Gamidov

Информация об авторах:

Гамидов Алибек Абдулмуталимович, д.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б; algam@bk.ru
Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б; MEDZOE@yandex.ru
Андреева Ирина Валентиновна, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11 А, Б; ira.gur@mail.ru

Information about the authors:

Alibek A. Gamidov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; algam@bk.ru
Zoya V. Surnina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; MEDZOE@yandex.ru
Irina V. Andreeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; ira.gur@mail.ru

Вязко-пластические свойства радужной оболочки при различных формах глаукомы

Г.В. Воронин^{1,2}, gr32@mail.ru

А.А. Эль-Сангаха², ORCID: 0000-0002-9661-2081, dr_a_awad@mail.ru

В.Д. Ярцев¹, ORCID: 0000-0003-2990-8111, v.yartsev@niigb.ru

З.В. Сурнина^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5692-1800, MEDZOE@yandex.ru

М.Н. Нарбут¹, ORCID: 0000-0002-2931-0796, narbutmarija@rambler.ru

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11а, б

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

Резюме

Введение. Являясь одним из элементов угла передней камеры глаза, радужная оболочка участвует в поддержании гидродинамического гомеостаза глаза. Таким образом, радужная оболочка – одна из частей его дренажной зоны. Строение угла передней камеры может предрасполагать к повышению внутриглазного давления и провоцировать тем самым развитие первичной закрытоугольной глаукомы – заболевания, сопровождающегося блокадой дренажной зоны глаза и, соответственно, повышением внутриглазного давления.

Цель. Проанализировать вязко-эластические свойства радужной оболочки при первичной закрытоугольной глаукоме и первичной открытоугольной глаукоме.

Материалы и методы. Материалом в исследовании служил фрагмент радужной оболочки, полученный при иридэктомии, проведенной в ходе оперативного лечения по поводу глаукомы – синустрабекулэктомии. Всего было получено и проанализировано 43 образца (43 пациента), при этом 20 образцов получено у пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой (1-я группа), а 23 образца – у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (2-я группа). Проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее в себя визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, непрямую офтальмоскопию. Специальное обследование включало в себя статическую периметрию, гониоскопию, ультразвуковую биомикроскопию или оптическую когерентную томографию области угла передней камеры, оптическую когерентную томографию диска зрительного нерва.

Результаты и обсуждение. Наиболее жесткой частью радужки, согласно исследованию, является бессосудистая часть стромы (обозначенная нами как S). Она характеризуется наибольшими усилиями вязкого динамического сопротивления индентору ($0,4\text{--}2,0\text{ гс/мм}^2 \times \text{с}$), а также максимальным интегральным усилием на разрыв (до $4,9 \times 10^{-2}\text{ Н}$). Наименьшей динамической вязкостью, по данным настоящего исследования, обладает внутренняя (сосудистая) часть стромы.

Выводы. Образцы сильно разнятся как по биомеханическим характеристикам этого слоя, так и по его относительной толщине. Было отмечено, что при частичной дегидратации образца эта биомеханически несостоятельная структура полностью спадает и перестает себя проявлять.

Ключевые слова: глаукома, радужка, закрытоугольная глаукома, открытоугольная глаукома, синустрабекулэктомия

Для цитирования: Воронин Г.В., Эль-Сангаха А.А., Ярцев В.Д., Сурнина З.В., Нарбут М.Н. Вязко-пластические свойства радужной оболочки при различных формах глаукомы. *Медицинский совет*. 2021;(12):379–383. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-379-383>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Viscoelastic properties of the iris in different types of glaucoma

Grigoriy V. Voronin^{1,2}, gr32@mail.ru

Ahmed El Sangahawi², ORCID: 0000-0002-9661-2081, dr_a_awad@mail.ru

Vasily D. Yartsev¹, ORCID: 0000-0003-2990-8111, v.yartsev@niigb.ru

Zoya V. Surnina^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5692-1800, MEDZOE@yandex.ru, MEDZOE@yandex.ru

Maria N. Narbut¹, ORCID: 0000-0002-2931-0796, narbutmarija@rambler.ru

¹ Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

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

Abstract

Introduction. The iris is involved in maintaining the ocular hydrodynamic homeostasis as one of the elements of the anterior chamber angle of the eye. From there, the iris is one of the parts of its drainage area. The anterior chamber angle's structure can

predispose to an increase in intraocular pressure and thereby provoke the development of primary angle-closure glaucoma, a disease accompanied by clogging of the drainage area of the eye and, accordingly, an increase in intraocular pressure.

Objective. To analyse the viscoelastic properties of the iris in primary angle-closure glaucoma and primary open-angle glaucoma.

Materials and methods. The study material was a fragment of the iris obtained through iridectomy in the course of sinus trabeculectomy, which is considered the treatment for glaucoma surgery. A total of 43 samples (43 patients) were obtained and analysed, with 20 samples obtained from patients with primary angle-closure glaucoma (group 1), and 23 samples from patients with primary open-angle glaucoma (group 2). A standard ophthalmological examination, which included visometry, autorefractometry, tonometry, biomicroscopy, and indirect ophthalmoscopy, was carried out. The special examination included static perimetry, gonioscopy, ultrasound biomicroscopy or optical coherence tomography of the anterior chamber angle, optical coherence tomography of the disk of optic nerve.

Results and discussion. The avascular part of the stroma (designated by us as S) is the most rigid part of the iris, according to the study. It is characterized by the greatest efforts of the viscous dynamic resistance to the indenter ($0.4\text{--}2.0\text{ gf/mm}^2 \times S$), as well as the maximum integral tensile strength (up to $4.9 \times 10^{-2}\text{ N}$). The inner (vascular) part of the stroma has the lowest dynamic viscosity, according to this study.

Conclusion. The samples vary enormously both in the biomechanical characteristics and relative thickness of this layer. It was observed that this biomechanically incompetent structure completely collapses and ceases to exist in partial dehydration of the sample.

Keywords: glaucoma, iris, angle-closure glaucoma, open-angle glaucoma, sinus trabeculectomy

For citation: Viscoelastic properties of the iris in different types of glaucoma. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):379–383. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-379-383>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Радужная оболочка принимает участие в поддержании гидродинамического гомеостаза глаза, являясь одним из элементов угла передней камеры (УПК) глаза и, следовательно, одним из компонентов его дренажной зоны. Конфигурация УПК может predispose к офтальмогипертензии и непосредственно вызывать развитие первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) – состояния, связанного с блокадой дренажной зоны глаза и, соответственно, повышением внутриглазного давления (ВГД) [1–3].

Отклонение формы радужки от условно нормальной играет важную роль в развитии определенных видов глауком [4]. Логично, что при этом важное значение имеют физические свойства радужной оболочки, поэтому изучению этих свойств посвящен ряд работ [5–8]. Все они выполнены на животных моделях. Эти эксперименты связаны с измерением степени деформации радужки при контролируемом воздействии, чаще всего – при одностороннем растяжении. Эти исследования подтвердили, что радужная оболочка может различаться по своим механическим свойствам, однако результаты исследований на животных, как известно, не всегда могут напрямую переноситься в клиническую практику. Кроме того, методология проведенных исследований не позволяла определить роли изменения биомеханических свойств радужной оболочки в патогенезе ПЗУГ.

Цель исследования – провести сравнительный анализ вязко-эластических свойств радужной оболочки при первичной закрытоугольной глаукоме и первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В процессе эксперимента исследованы фрагменты радужной оболочки, полученные у пациентов во время иридэктомии, проведенной в ходе хирургического вмешательства по поводу глаукомы – синустрабекулэктомии.

Было отобрано и проанализировано 43 образца 43 пациентов. Из них 20 образцов получено у пациентов с ПЗУГ (1-я группа), а 23 образца – у пациентов с ПОУГ (2-я группа).

Перед вмешательством были проведены стандартные офтальмологические диагностические процедуры, включавшие визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, непрямую офтальмоскопию. Кроме того, всем пациентам была проведена гониоскопия, статическая периметрия, ультразвуковая биомикроскопия или оптическая когерентная томография области УПК, оптическая когерентная томография диска зрительного нерва. Анализ клинико-демографических характеристик клинического материала показал, что сформированные для исследования группы были идентичны по полу, возрасту, а также клинической стадии глаукомного процесса, а следовательно, сравнение полученных образцов в рамках исследования было корректным.

Удаленный во время операции фрагмент радужки погружали в специальный контейнер, заполненный 5 мл стерильного сбалансированного солевого раствора BVI Aqueo Premium (BVI, США), содержащего натрия хлорид, кальция хлорид дигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, фосфат натрия, натрия бикарбонат, глутатиона дисульфид, декстрозу и натрия гидроксид и имеющего кислотность 7,4, осмолярность 305 мОсм. В течение 1 ч образцы передавали для исследования в лабораторию, где они были подвергнуты анализу по разработанной ранее методике.

Исследование механических свойств биоплатов проводили с помощью специально подготовленного микро-твердомера. Испытательный прибор оказывал разрушающее действие на образец, осуществляя поступательное проникновение индентора в исследуемую ткань. Перед проведением исследования биомеханических свойств изучаемый образец ткани механически расправляли в капле физиологического раствора и размещали его на поверхности, покрытой воском. Прокол совершали со стороны передней поверхности радужки.

Для проведения механического теста использовали сапфировый индентор односторонне скошенной клиновидной формы диаметром 0,5652 мм с программируемой постоянной скоростью подачи ($4 \text{ мл} \times \text{час}^{-1}$). Использовали цифровую систему оценки усилия, передаваемого через образец на датчик. Частота регистрации составляла 5 значений $\times \text{с}^{-1}$; разрешение по усилию составляло 0,02 гс.

После проведения исследования при помощи разработанного программного обеспечения были вычислены значения разрушающего усилия плунжера по мере его прохождения через структуры радужки с равной скоростью. Таким образом, была определена динамическая вязкость биоплатов, а также интегральное вязкое сопротивление каждого из слоев при заданной скорости вдавливания.

Поскольку каждый из исследованных образцов характеризовался наличием трех зон жесткости, которые последовательно сменяли друг друга по мере прохождения индентора через них, было принято решение с методологическими целями условно разделить каждый образец на зоны S, V и M, которые, по всей видимости, соответствовали таким анатомическим слоям радужки, как бессосудистая часть стромы (S), обильно васкуляризованная рыхлая часть стромы (V) и структурный комплекс, включающий мышечные волокна и пигментный листок с базальной мембраной (M).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при исследовании механических свойств радужки, представлены на *рисунке*. Цветом показаны диапазоны глубин, относящиеся к условно выделенным зонам S, V и M.

При анализе полученных результатов, полученных при изучении образцов обеих групп, было отмечено, что первая и вторая биомеханические зоны (обозначенные нами как S и V) составляют по глубине большую часть радужной оболочки. С учетом их расположения можно предположить, что анатомически они соответствуют строме радужки.

Наиболее жесткой частью радужки, согласно исследованию, является бессосудистая часть стромы (обозначенная нами как S). Она характеризуется наибольшими усилиями вязкого динамического сопротивления индентору ($0,4\text{--}2,0 \text{ гс/мм}^2 \times \text{с}$), а также максимальным интегральным усилием на разрыв (до $4,9 \times 10^{-2} \text{ Н}$).

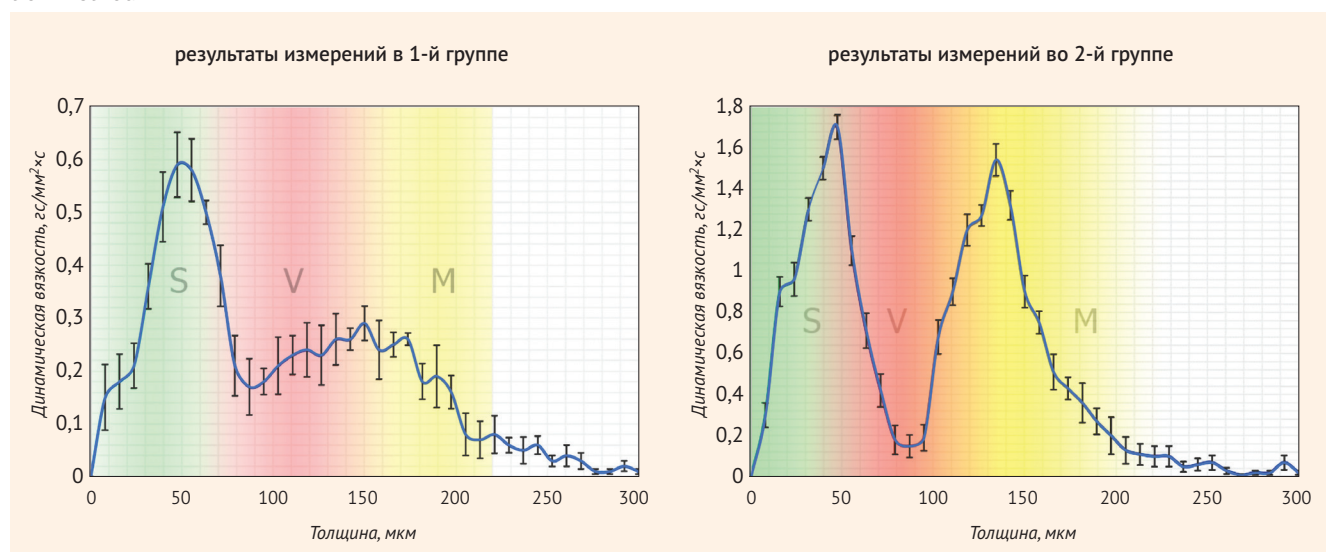
Наименьшей динамической вязкостью, по данным настоящего исследования, обладает внутренняя (сосудистая) часть стромы. При этом образцы сильно разнятся как по биомеханическим характеристикам этого слоя, так и по его относительной толщине. Было отмечено, что при частичной дегидратации образца эта биомеханически несостоятельная структура полностью спадается и перестает себя проявлять.

Третья структура (обозначенная нами как слой M) имеет толщину 70–120 мкм, иногда проявляет двугорбое строение. Динамические вязко-пластические характеристики слагающих ее тканей ниже, чем у передней бессосудистой стромы радужки ($0,4\text{--}1,8 \text{ гс/мм}^2 \times \text{с}$). Однако интегральное сопротивление индентору может быть наибольшим среди всех рассматриваемых «слоев» (до $9,9 \times 10^{-2} \text{ Н}$).

Сравнение полученных результатов в группах с образцами радужек, полученных у пациентов с ПЗУГ и ПОУГ, показало, что средние значения динамической вязкости

● **Рисунок.** Результаты послойного измерения динамических вязко-эластических свойств тканей методом индентирования с постоянной скоростью

● **Figure.** Results of layer-by-layer measurement of the dynamic viscoelastic properties of tissues using the constant-rate indentation method



статистически достоверно различались. Кроме числовых различий, обращала на себя внимание и разница в конфигурации кривых. В образцах 1-й группы кривая изменчивости динамической вязкости носила двугорбый характер, при этом пики значений динамической вязкости были выше, чем в образцах радужки, полученных во 2-й группе. Таким образом, возможно заключить, что стромальные отделы радужки, причем как в бессосудистой части, так и в васкуляризированной центральной части, у пациентов с ПЗУГ имеют большую жесткость.

В контексте известных гипотез, объясняющих механизм закрытия УПК у пациентов с ПЗУГ механическими характеристиками радужной оболочки, этот результат возможно рассматривать как поддерживающий эти гипотезы [9–12]. Вероятно, что большая жесткость радужки в меньшей степени позволяет внеклеточной жидкости, находящейся в ее веществе, вытесняться при расширении зрачка, что приводит к нарушению физиологического уменьшения объема радужки и способствует сдавлению УПК корнем радужки, объясняя нарушение дренажа внутриглазной жидкости.

Наши наблюдения показали, что жесткие стромальные отделы радужки у пациентов с ПЗУГ не только численно превосходят образцы, полученные у пациентов с ПОУГ, по значениям динамической вязкости, но и имеют более протяженные глубинные характеристики. При анализе обнаружено, что глубина зон S и V в образцах 1-й группы больше, чем таковые в образцах 2-й группы. Преобладание жестких отделов радужки по глубине может способство-

вать и конфигурационным изменениям радужки, в частности происходящим при расширении зрачка [13–15].

ВЫВОДЫ

Дополняя имеющиеся сведения, позволяющие считать радужную оболочку анизотропной в плане механических свойств в различных меридианах и в зависимости от направления воздействия [16–18], можно заключить, что радужка анизотропна в своей динамической вязкости и по глубине. Нами было обнаружено наличие относительно рыхлого слоя между передней бессосудистой стромой радужки, обладающей максимально выраженными вязко-пластическими свойствами, и структурным комплексом, включающим в себя мышцу и задний пигментный листок. Эта структура наличествовала во всех образцах вне зависимости от принадлежности к группе, однако в радужках, полученных у пациентов с ПЗУГ, эта ткань, как и вообще строма, была более жесткой.

Обнаруженное нами в нескольких случаях резкое падение динамической вязкости в зоне V мы связываем со спадением сосудистой ткани, а с учетом феномена почти полного отсутствия жесткости этих слоев в дегидратированных образцах можно считать эту зону потенциальным местом накопления жидкости, которая, возможно, покидает вещество радужки при расширении зрачка. 

Поступила / Received 29.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2021

Принята в печать / Accepted 14.07.2021

Список литературы

- Ozkan Aksoy N., Cakir B., Dogan E., Alagoz G. Evaluation of Anterior Segment Parameters in Pseudoexfoliative Glaucoma, Primary Angle-Closure Glaucoma, and Healthy Eyes. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48(5): 227–231. <https://doi.org/10.4274/tjo.03271>.
- Ritch R., Lowe R.F. Angle Closure Glaucoma. In: Ritch R., Shields M.B., Krupin T. (eds.), *The Glaucomas*. St. Louis: Mosby; 1996, pp. 801–840.
- Zhang Y., Li S.Z., Li L., He M.G., Thomas R., Wang N.L. Dynamic Iris Changes as a Risk Factor in Primary Angle Closure Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(1):218–226. <https://doi.org/10.1167/iov.15-17651>.
- Epstein D.L., Hashimoto J.M., Anderson P.J., Grant W.M. Experimental perfusions through the anterior and vitreous chambers with possible relationships to malignant glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1979;88(6):1078–1086. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(79\)90420-3](https://doi.org/10.1016/0002-9394(79)90420-3).
- Heys J., Barocas V.H. Mechanical characterization of the bovine iris. *J Biomech.* 1999;32(9):999–1003. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(99\)00075-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(99)00075-5).
- Tiedeman J.S. A physical analysis of the factors that determine the contour of the iris. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(3):338–343. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)72319-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)72319-0).
- Weinreb R.N., Friedman D.S. (eds.). *Angle Closure and Angle Closure Glaucoma: Consensus Series – 3*. The Hague: SPB Academic Publishing BV; 2006. 113 p. Available at: <https://www.oculist.net/download/502/prof/ebook/glaucoma/AIGAngleClosureandAngleClosureGlaucoma.pdf>.
- Whitcomb J.E., Amini R., Simha N.K., Barocas V.H. Anterior-posterior asymmetry in iris mechanics measured by indentation. *Exp Eye Res.* 2011;93(4):475–481. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.06.009>.
- He M., Lu Y., Liu X., Ye T., Foster P.J. Histologic changes of the iris in the development of angle closure in Chinese eyes. *J Glaucoma.* 2008;17(5):386–392. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c5f69>.
- Huang E.C., Barocas V.H. Active iris mechanics and pupillary block: steady-state analysis and comparison with anatomical risk factors. *Ann Biomed Eng.* 2004;32(9):1276–1285. <https://doi.org/10.1114/b:abme.0000039361.17029.da>.
- Narayanaswamy A., Nai M.H., Nongpiur M.E., Htoon H.M., Thomas A., Sangtam T. et al. Young's Modulus Determination of Normal and Glaucomatous Human Iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(7):2690–2695. <https://doi.org/10.1167/iov.18-26455>.
- Tello C., Tran H.V., Liebmann J., Ritch R. Angle closure: classification, concepts, and the role of ultrasound biomicroscopy in diagnosis and treatment. *Semin Ophthalmol.* 2002;17(2):69–78. <https://doi.org/10.1076/soph.17.2.69.14722>.
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А., Гурова И.В., Щеголева И.В., Е.А. Ч. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии.* 2012(6):3–5. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2012/6/030042-465X201261>.
- Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Галоян Н.С., Мазурова Ю.В. и др. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии.* 2010;(2):5–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14749586>.
- Набиев А.М., Егоров Е.А. О целесообразности иммунотерапии больных закрытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2005(4):156–158. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ofthalmologiya/O_celesoobraznosti_immunoterapii_bolnyh_zakrytougolynoy_glaukomoy/
- Нестеров А.П., Егоров Е.А., Новодерёжкин В.В. Лазерные способы гидродинамической активации оттока ВГЖ. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2005(1):16–17. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ofthalmologiya/Lazernye_sposoby_gidrodinamicheskoy_aktivacii_otтока_VGZh.
- Ермолаев А.П. О связи первичных проявлений закрытоугольной глаукомы с возникновением задней отслойки стекловидного тела. *Вестник офтальмологии.* 2013(2):24–28. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2013/2/030042-465X201325>
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2014.05.013>.

References

- Ozkan Aksoy N., Cakir B., Dogan E., Alagoz G. Evaluation of Anterior Segment Parameters in Pseudoexfoliative Glaucoma, Primary Angle-Closure Glaucoma, and Healthy Eyes. *Türk J Ophthalmol.* 2018;48(5): 227–231. <https://doi.org/10.4274/tjo.03271>.
- Ritch R., Lowe R.F. Angle Closure Glaucoma. In: Ritch R., Shields M.B., Krupin T. (eds.). *The Glaucomas*. St. Louis: Mosby; 1996, pp. 801–840.
- Zhang Y., Li S.Z., Li L., He M.G., Thomas R., Wang N.L. Dynamic Iris Changes as a Risk Factor in Primary Angle Closure Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(1):218–226. <https://doi.org/10.1167/iov.15-17651>.
- Epstein D.L., Hashimoto J.M., Anderson P.J., Grant W.M. Experimental perfusions through the anterior and vitreous chambers with possible relationships to malignant glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1979;88(6):1078–1086. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(79\)90420-3](https://doi.org/10.1016/0002-9394(79)90420-3).
- Heys J., Barocas V.H. Mechanical characterization of the bovine iris. *J Biomech.* 1999;32(9):999–1003. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(99\)00075-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(99)00075-5).
- Tiedeman J.S. A physical analysis of the factors that determine the contour of the iris. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(3):338–343. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72319-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72319-0).
- Weinreb R.N., Friedman D.S. (eds.). *Angle Closure and Angle Closure Glaucoma: Consensus Series – 3*. The Hague: SPB Academic Publishing BV; 2006. 113 p. Available at: <https://www.oculist.net/download/502/prof/ebook/glaucoma/AIGSAngleClosureandAngleClosureGlaucoma.pdf>.
- Whitcomb J.E., Amini R., Simha N.K., Barocas V.H. Anterior-posterior asymmetry in iris mechanics measured by indentation. *Exp Eye Res.* 2011;93(4):475–481. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.06.009>.
- He M., Lu Y., Liu X., Ye T., Foster P.J. Histologic changes of the iris in the development of angle closure in Chinese eyes. *J Glaucoma.* 2008;17(5):386–392. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c5f69>.
- Huang E.C., Barocas V.H. Active iris mechanics and pupillary block: steady-state analysis and comparison with anatomical risk factors. *Ann Biomed Eng.* 2004;32(9):1276–1285. <https://doi.org/10.1114/babme.0000039361.17029.da>.
- Narayanawamy A., Nai M.H., Nongpiur M.E., Htoon H.M., Thomas A., Sangtam T. et al. Young's Modulus Determination of Normal and Glaucomatous Human Iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(7):2690–2695. <https://doi.org/10.1167/iov.18-26455>.
- Tello C., Tran H.V., Liebmann J., Ritch R. Angle closure: classification, concepts, and the role of ultrasound biomicroscopy in diagnosis and treatment. *Semin Ophthalmol.* 2002;17(2):69–78. <https://doi.org/10.1076/soph.17.2.69.14722>.
- Avetisov S.E., Erichev V.P., Boudzinskaya M.V., Karpilova M.A., Gurova I.V., Shchegoleva I.V., Chikoun E.A. Age-related Macular Degeneration and Glaucoma: Intraocular Pressure Monitoring after Intravitreal Injections. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2012;(6):3–5. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2012/6/030042-465X201261>.
- Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Galoyan N.S., Maruzova Yu. V., Tatevosyan A.A., Ryzhkova E.G. Results of clinical evaluation of a new screening method for determining the individual normal level of intraocular pressure. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2010;(2):5–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14749586>.
- Nabiev A.M., Egorov E.A. On expediency of immunotherapy of patients with angle-closure glaucoma. *RMZh. Clinicheskaya oftalmologiya = RMJ. Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2005;(4):156–158. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/O_celeobraznosti_immunoterapii_bolnykh_zakrytougolynoy_glaukomoy.
- Nesterov A.P., Egorov E.A., Novoderezhkin V.V. Laser methods of hydrodynamic activation of intraocular fluid outflow. *RMZh. Clinicheskaya oftalmologiya = RMJ. Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2005;(1):16–17. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Lazernye_sposoby_gidrodinamicheskoy_aktivatsii_ottoka_VGZh.
- Yermolaev A.P. On a connection of early manifestations of angle closure glaucoma and development of posterior vitreous detachment. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2013;(2):24–28. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2013/2/030042-465X201325>.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>.

Информация об авторах:

Воронин Григорий Викторович, д.м.н., профессор кафедры глазных болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий отделом рефракционных нарушений, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11а, б; gr32@mail.ru

Эль-Сангахави Ахмед Авад, врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dr_a_awad@mail.ru

Ярцев Василий Дмитриевич, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11а, б; vyartsev@niigb.ru

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11а, б; MEDZOE@yandex.ru

Нарбут Мария Николаевна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11а, б; narbutmarija@rambler.ru

Information about the authors:

Grigoriy V. Voronin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Eye Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Department of Refractive Disorders, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; gr32@mail.ru

Ahmed El Sangahawi, Ophthalmologist, Postgraduate Student of the Department of Eye Diseases of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dr_a_awad@mail.ru

Vasily D. Yartsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; MEDZOE@yandex.ru; vyartsev@niigb.ru

Zoya V. Surnina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; MEDZOE@yandex.ru

Maria N. Narbut, Junior Researcher, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; narbutmarija@rambler.ru

Боль в нижней части спины. Разбор клинического случая

Д.Х. Хайбуллина✉, ORCID: 0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru

Ю.Н. Максимов, ORCID: 0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru

Ф.И. Девликамова, ORCID: 0000-0003-4411-7051, fdevlikamova@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Согласно определению Бюллетеня ВОЗ (1999 г.), боль в нижней части спины (БНЧС) – это боль, мышечное напряжение или скованность, локализованная в области спины между XII парой ребер и нижними ягодичными складками, с или без иррадиации в нижние конечности. Синдром БНЧС не является нозологической единицей, однако из-за высокой распространенности, социальной и экономической значимости имеет отдельную рубрику в МКБ-10 (М 54.5). Источником БНЧС могут быть различные структуры: межпозвонковые диски, фасеточные и крестцово-подвздошные суставы, мышцы, связки, сухожилия, фасции, спинной мозг и его корешки, периферические нервы и др. В зависимости от того, какая структура является источником боли, характер боли может иметь ноцицептивный, невропатический или смешанный характер, что влияет на тактику ведения пациентов. Разнообразие клинических проявлений БНЧС вносит определенные трудности в процесс постановки диагноза и может повлечь за собой назначение неадекватных состоянию пациента методов лечения. В подобных случаях целесообразно проведение дополнительной консультации с целью получения второго медицинского мнения. Сообщение посвящено разбору клинического случая БНЧС. В процессе обследования пациента характер боли, изначально расцененный как невропатический, стал трактоваться как ноцицептивный. В соответствии с этим было назначено комплексное лечение, включавшее фармакологические препараты и методы немедикаментозной терапии. С целью быстрого купирования болевого синдрома был использован декскетопрофен по ступенчатой схеме. Получение эффективного обезболивания в течение 5 дней позволило отказаться от дальнейшего приема НПВП и продолжить долечивание препаратом витаминов группы В, миорелаксантом и медленнодействующим симптоматическим средством в комплексе с немедикаментозными методами лечения. Рассмотренный клинический случай иллюстрирует как сложности, возникающие при постановке диагноза «БНЧС», так и возможности успешной консервативной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: болевой синдром, боль в нижней части спины, грыжа межпозвонкового диска, радикулопатия, крестцово-подвздошный сустав, диагностика, терапия, декскетопрофен, мануальная терапия

Для цитирования: Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Девликамова Ф.И. Боль в нижней части спины. Разбор клинического случая. *Медицинский совет*. 2021;(12):384–390. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-384-390>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Low back pain: a case study

Dina Kh. Khaibullina✉, ORCID: 0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, ORCID: 0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru

Farida I. Devlikamova, ORCID: 0000-0003-4411-7051, fdevlikamova@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

As defined in the WHO Bulletin (1999), low back pain (LBP) is pain, muscle tension or stiffness localized in the back between the XII pair of ribs and the lower gluteal folds, with or without irradiation in lower limbs. The LBP syndrome is not a nosological unit, but due to its high prevalence, social and economic importance, it has a separate heading in ICD-10 – (M 54.5). Various structures can be the source of LBP: intervertebral discs, facet and sacroiliac joints, muscles, ligaments, tendons, fascia, spinal cord and its roots, peripheral nerves, etc. Depending on which structure the source of pain is, the nature of the pain can have a nociceptive, neuropathic or mixed character, which affects the tactics of patient management. The variety of clinical manifestations of LBP introduces certain difficulties in the process of making a diagnosis and may entail the appointment of treatment methods that are inadequate for the patient's condition. In such cases, it is advisable to conduct an additional consultation in order to obtain a second medical opinion. The message is devoted to the analysis of a clinical case of LBP. During the examination of the patient, the nature of the pain, initially regarded as neuropathic, began to be interpreted as nociceptive. In accordance with this, a complex treatment was prescribed, which included pharmacological preparations and methods of non-drug therapy. In order to quickly relieve the pain syndrome, the drug dexketoprofen was used according to a stepwise scheme. Obtaining effective anesthesia within 5 days made it possible to abandon further NSAID intake and to continue follow-up treatment with a preparation of B vitamins, a muscle relaxant and SYSADOA in combination with non-drug

methods of treatment. The considered clinical case illustrates both the difficulties arising in the diagnosis of LBP and the possibilities of successful conservative therapy of this disease.

Keywords: pain syndrome, low back pain, herniated disc, radiculopathy, sacroiliac joint, diagnostics, therapy, dexametopfen, manual therapy

For citation: Khaibullina D.Kh., Maksimov Yu.N., Devlikamova F.I. Low back pain: a case study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):384–390. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-384-390>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) является широко распространенной проблемой, имеющей как медицинское, так и социально-экономическое значение [1–9]. Так, показатель YLDs (Years Lived with Disability – годы, прожитые с ограничением жизнедеятельности) для БНЧС за 20 лет (1995–2015 гг.) увеличился на 54% [10–12].

По данным различных авторов, БНЧС составляет от 63 до 88% всех случаев неспецифической скелетно-мышечной боли (СМБ) [4, 6, 12–17]. Источниками БНЧС могут являться различные структуры: межпозвонковые суставы, связки, мышцы, фасции, межпозвонковые диски (МПД), спинномозговые корешки, крестцово-подвздошные суставы (КПС) [4, 6, 13–15]. Таким образом, БНЧС может носить черты ноцицептивной, нейропатической или смешанной боли. В зависимости от характера боли лечение включает в себя соответствующие медикаментозные препараты и немедикаментозные методы, такие как лечебная гимнастика, мануальная терапия, когнитивно-поведенческая терапия и др. [18–25]. При ноцицептивном характере боли медикаментозное лечение проводится нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), при наличии мышечно-тонического синдрома подключаются миорелаксанты, если боль носит нейропатический или смешанный характер, то в лечении применяются антиконвульсанты (габапентины, прегабалины), а также витамины группы В, которым в начале лечения отводится роль ко-анальгетиков.

В структуре БНЧС преобладает ноцицептивная боль, которая составляет, по данным разных авторов, до 90% от всех случаев, 6–10% представлены нейропатической болью (радикулопатии, стеноз позвоночного канала), до 2% приходится на долю специфических причин [4, 6, 13–15]. По результатам собственных исследований [26, 27] патология КПС составляет до 54% в общей структуре БНЧС, причем большая часть приходится на функциональную патологию КПС, развившуюся на фоне начальных проявлений остеоартроза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д. 54 лет обратилась за медицинской помощью по поводу болей в нижней части спины. Заболела около двух месяцев тому назад, когда после длительной физической нагрузки в вынужденном поло-

жении (самостоятельно отмывала квартиру после капитального ремонта) появилась боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В первые дни заболевания боль носила разлитой диффузный характер. Через 3–4 дня появилась латерализация боли (слева), еще спустя несколько дней боль стала иррадиировать в ягодицу и бедро до коленного сустава по задне-боковой поверхности при движении. В это же время, со слов больной, у нее появилась хромота. Максимум боль достигала в начале движения после долгого пребывания в однообразном положении сидя или лежа, в момент смены положения тела во время ночного сна. Через 10–15 мин от начала движения боль уменьшалась, но не проходила. Также пациентка отметила появление деформации тела, на которое она обратила внимание, глядя на себя в зеркало. Помимо боли пациентка отмечала периодическое покалывание в левом бедре и голени. Обратившись за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства, она была направлена на МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (ПКОП), по результатам которой был выставлен диагноз грыжи (экструзии) МПД LV-SI, радикулопатия S1 слева. После этого пациентка была направлена на консультацию к нейрохирургу для решения вопроса об оперативном лечении. Данная рекомендация вызвала у пациентки активное неприятие, что заставило ее обратиться за консультативной помощью с целью получения второго медицинского мнения. На момент обращения степень выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) пациенткой оценивалась в 8 баллов.

Из анамнеза было установлено, что впервые боль в нижней части спины у пациентки развилась остро около 3 лет тому назад после подъема тяжести. Помимо боли в спине с иррадиацией в левую ногу было онемение в бедре и голени, а также затруднение при вставании на носки. Тогда же впервые была проведена МРТ ПКОП, по результатам которой была выявлена грыжа межпозвонкового диска (уровень грыжи пациентка называть затруднилась, а результаты МРТ были утеряны). Лечилась амбулаторно на протяжении 1–1,5 мес., после чего боли прошли, но незначительное онемение сохранялось еще на протяжении нескольких месяцев. В последующем обострения возникали с периодичностью 1–2 эпизода за год, купировались приемом НПВП в течение 1–2 нед.

При клиническом осмотре было выявлено следующее: пациентка правильного телосложения со значи-

тельным превышением индекса массы тела. При исследовании функции ходьбы отмечается наличие атлантической походки в виде замены паттерна «флексия бедра» на паттерн «циркумдукция бедра» с увеличением амплитуды латеро-латеральных смещений тела во фронтальной плоскости. В статике выявляется вальгусное положение заднего и гиперпронация среднего отдела обеих стоп, уплощение поясничного лордоза, сколиоз поясничного отдела позвоночника с вершиной на LIII-LIV вправо. Резко ограничена флексия и экстензия позвоночника при выполнении глобальных двигательных тестов. Пальпаторно определяется незначительная болезненность остистых отростков LIII-SI, умеренная болезненность квадратной мышцы поясницы слева, выраженная болезненность левого КПС и средней ягодичной мышцы слева. Также в указанных мышцах были выявлены триггерные зоны в активной фазе, раздражение которых приводило к развитию типичного болевого паттерна. При проведении специфических тестов был слабopоложительным «симптом звонка» с ниже-поясничного отдела позвоночника, положительными – тест на компрессию КПС, distraction подвздошных костей, осевого давления на бедро, FABER-тест, флексионный тест слева, тесты на укорочение крестцово-бугорных и крестцово-остистых связок слева (табл.). При неврологическом осмотре наблюдалось снижение ахиллова рефлекса слева. Исследование чувствительности давало сомнительную картину легкой гипестезии в левом бедре и проксимальном отделе голени вне дерматомы. Снижения силы в нижних конечностях не наблюдалось. На МРТ ПКOP визуализирова-

лась картина экструзии МПД LV-SI с компрессией корешка S 1 слева.

Результаты физикального исследования вызвали сомнение в соответствии выставленного пациентке диагноза имеющейся клинической картине, а именно: положительный результат в трех и более провокационных тестах на патологию КПС как источника БНЧС согласно «правилу Laslett». Поэтому направительный диагноз «Грыжа (экструзия) МПД LV-SI, радикулопатия S1 слева» был заменен на предварительный диагноз «Боль в нижней части спины. Миофасциальный болевой синдром с наличием активных триггерных зон в квадратной мышце поясницы и средней ягодичной мышце слева. Артроз КПС. Функциональный блок левого КПС. Нестабильность ПОП на уровне LIV-SI. Грыжа МПД LV-SI. Резидуальная радикулопатия корешка S1 слева».

Для подтверждения диагноза пациентке было рекомендовано проведение СЭМГ и ИЭМГ нижних конечностей и УЗИ КПС.

Результаты проведенных параклинических исследований, представленные ниже, подтвердили предварительный диагноз.

УЗИ крестцово-подвздошных сочленений. Заключение: признаки лигаментоза крестцово-бугорных и пояснично-подвздошных связок, хронического тендинита периапартулярных мышц на фоне артроза крестцово-подвздошного сочленения с обеих сторон.

ЭМГ нижних конечностей. Заключение: имеющиеся ЭМГ-изменения свидетельствуют о наличии денервационно-реиннервационного процесса в корешке S1 слева в стадии компенсации (V ЭМГС-ДРП).

● **Таблица.** Диагностические тесты на дисфункцию крестцово-подвздошных суставов

● **Table.** Tests used in diagnosis of the sacroiliac joint dysfunction

Провокационные тесты на дисфункцию крестцово-подвздошных суставов	Техника проведения теста
Дистракционный тест	Пациент находится в положении лежа на спине. Руки врача располагаются на передних верхних подвздошных осях пациента. Направление усилия – вниз и латерально. Тест считается положительным при появлении боли в крестцово-подвздошных суставах
Компрессионный тест	Пациент находится в положении лежа на боку. Руки врача располагаются на гребне подвздошной кости. Направление усилия – сверху вниз. Тест считается положительным при появлении боли в крестцово-подвздошных суставах при давлении
Тест нагрузки на бедро	Пациент находится в положении лежа на спине. Нога согнута в тазобедренном суставе до 90°. Бедро приводится к средней линии, одновременно оказывая давление по оси бедренной кости. Тест считается положительным при возникновении боли в крестцово-подвздошном суставе на стороне исследования
Тест Генслена	Пациент находится в положении лежа на спине на краю стола с согнутой в коленном и тазобедренном суставах ногой, прижатой к груди; противоположная нога (на стороне исследования) свисает с края стола. Врач одной рукой помогает пациенту фиксировать согнутую ногу, второй рукой оказывает мягкое давление на колено свисающей ноги пациента. Тест считается положительным при появлении боли в области крестца
Тест давления на крестец	Пациент находится в положении лежа на животе. Основание кисти врача располагается на вершине крестца, пальцы направлены краниально. Вторая кисть располагается сверху. Направление усилия – вниз. Тест считается положительным при появлении боли в крестцово-подвздошных суставах
FABER-тест (тест Патрика). Название представляет собой аббревиатуру от Flexion, ABduction и External Rotation	Пациент находится в положении лежа на спине с согнутым, отведенным и ротированным кнаружи бедром, при этом латеральная лодыжка согнутой ноги располагается проксимальнее надколенника противоположной выпрямленной ноги. Одна рука врача фиксирует таз за гребень подвздошной кости на стороне выпрямленной ноги, другая располагается на области согнутого коленного сустава противоположной ноги. Врач мягко давит на коленный сустав в направлении вниз, пока не достигнет конечной точки движения. Тест считается положительным либо при появлении боли, либо при ограниченном диапазоне движения

ЛЕЧЕНИЕ

В соответствии с вновь выставленным клиническим диагнозом пациентке было назначено следующее лечение. С целью проведения эффективного обезболивания был рекомендован прием препарата декскетопрофен (Дексалгин®), относящегося к классу НПВП и представляющего собой соединение водорастворимой соли правовращающего энантиомера кетопрофена с трометамолом. Применение декскетопрофена регламентируется Российскими клиническими рекомендациями [28–31] и входит в стандарт лечения как ноцицептивной, так и невропатической боли. Согласно указанным рекомендациям и инструкции фирмы-производителя Дексалгин® был назначен в минимальной эффективной дозировке по ступенчатой схеме. В первые 2 дня лечения использовалось внутримышечное введение препарата в дозировке 2 мл (50 мг) 3 раза в день. В дальнейшем пациентка принимала таблетированную форму Дексалина в дозе 25 мг от 1 до 3 раз в день по требованию в зависимости от степени выраженности боли. Курс лечения составил 5 дней согласно инструкции. Кроме указанного НПВП, в составе медикаментозной терапии были назначены миорелаксант центрального действия, комбинированный препарат витаминов группы В (в качестве ко-анальгетика), препарат класса медленнодействующих симптоматических средств (МДСС). Все препараты назначались в соответствии с инструкцией к каждому препарату. Учитывая кратковременный характер назначения НПВП и отсутствие в анамнезе факторов риска развития гастроэнтерологических осложнений, параллельное назначение ингибиторов протонной помпы не проводилось. Из методов немедикаментозной терапии были применены когнитивно-поведенческая терапия, мягкотканевые, релаксационные и мобилизационные техники мануальной терапии. Снижение интенсивности болевого синдрома с 8 до 3 баллов по ВАШ к исходу 5-го дня терапии позволило отказаться от дальнейшего применения НПВП. В последующем оценка эффективности проводимого лечения осуществлялась на 7-й и 14-й дни [25]. В числе долгосрочных рекомендаций пациентке было указано на необходимость снижения массы тела, занятий лечебной гимнастикой и постоянного ношения индивидуально изготовленных стелек для коррекции вальгусного положения заднего отдела и гиперпронации среднего отдела обеих стоп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай является типичным примером гипердиагностики клинической значимости грыжи МПД и ее роли в развитии БНЧС. В очередной раз хочется привлечь внимание специалистов к тому, что наличие грыжи МПД (по данным нейровизуализационных методов исследования – МРТ, МСКТ) вне зависимости от ее уровня, локализации и стадии не является неоспоримым и безальтернативным фактом того, что именно она служит причиной развития клинической картины. Основу диагностики должно составлять тщательное физикальное

(клиническое) исследование пациента, при необходимости дополненное параклиническими методами. Целью параклинических методов является именно дополнение и подтверждение предварительного диагноза, выставленного на основании анализа жалоб, анамнеза и данных клинического исследования, а не их подмена, как произошло в приведенном случае. Назначение комплексного лечения, адекватного имеющейся клинической картине и этиопатогенезу заболевания, в большинстве случаев приводит к положительному результату.

Основным классом препаратов, используемых для эффективного обезболивания при лечении СМБ, на настоящий момент остаются НПВП. По результатам многочисленных исследований не выявлено значимого преимущества того или иного препарата данного класса в отношении купирования боли [28, 29, 31]. В выборе препарата следует руководствоваться наличием коморбидных заболеваний у пациента и рисками развития нежелательных явлений. Также врачом учитывается личный опыт применения препаратов и удобство использования назначаемой фармакологической формы в каждом конкретном случае.

Дексалгин® (Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия) является оригинальным инновационным препаратом. В его состав входит водорастворимая соль правовращающего энантиомера кетопрофена (степень чистоты 99,9%) и трометамол. Отсутствие в составе препарата левовращающего изомера кетопрофена позволяет снизить риск гастроэнтеральных осложнений, что повышает его профиль безопасности [32–34]. Быстрота развития анальгетического эффекта достигается наличием в составе соли трометамола, которая обеспечивает эффективную абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте с быстрым достижением пика дозы относительно кетопрофена, что делает Дексалгин® привлекательным для быстрого купирования болевого синдрома [24, 35–37]. Возможность использования трех фармакологических форм препарата: раствора для внутривенного и внутримышечного введения, таблеток и гранул для приготовления раствора, принимаемого внутрь, – позволяет более гибко применять его для индивидуального подхода к различным клиническим случаям [38–40]. Длительность приема препарата регламентируется инструкцией производителя и не должна превышать 5 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай иллюстрирует пример ошибочного использования результатов дополнительного исследования (МРТ) в качестве диагноза. Перспектива применения нейрохирургического вмешательства в качестве безальтернативного лечения БНЧС вызвала у пациентки негативную реакцию и побудило ее к поиску второго медицинского мнения. После клинического осмотра был выставлен предварительный диагноз, отличающийся от направительного, который в последующем был подтвержден результатами параклинических исследований. С целью быстрого и эффективного обезбо-

ливания использовались различные фармакологические формы Дексалгина, что делало возможным применение ступенчатой схемы в купировании болевого синдрома. Снижение интенсивности боли с 8 до 3 баллов по ВАШ к концу 5-го дня лечения Дексалгином позволило отказаться от дальнейшего применения НПВП и продолжить долечивание одновременно назначенными препаратами, относящимися к витаминам группы В, миорелаксантам и МДСС. Комплексное лечение также включало немедикаментозные методы, такие как когнитивно-поведенческая терапия и различные техники мануальной терапии. В качестве рекомендаций пациентке было указано на необходимость занятий лечебной гимнастикой, снижения массы тела и постоянного ношения индивидуально изготовленных ортопедических стелек.

Выводы:

В спорных клинических случаях, лечение которых предполагает серьезное интервенционное вмешательство, наличие второго медицинского мнения может

влиять как на диагноз, так и на тактику дальнейшего ведения пациента.

Использование результатов дополнительных методов исследования в качестве диагноза может привести к ошибке в диагностике и тактике лечения.

Ведущая роль в постановке диагноза принадлежит клиническому исследованию пациента.

Применение Дексалгина в лечении пациентов с неспецифической скелетно-мышечной болью дает быстрое и эффективное купирование болевого синдрома.

Наличие разных фармацевтических форм препарата Дексалгин® позволяет применять ступенчатую схему лечения, что способствует снижению риска развития нежелательных эффектов при сохранении высокого анальгетического эффекта.

Наилучший результат в лечении БНЧС наблюдается при комплексном подходе, включающем медикаментозное лечение и немедикаментозные методы терапии.

Поступила / Received 23.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2021

Принята в печать / Accepted 16.07.2021

Список литературы

- Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая люмбагия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):101–109. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424742.html/>
- Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–273. <https://doi.org/10.5694/mja16.00828>.
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. М.; 2018. 200 с. Режим доступа: https://static-ru.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
- Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A., Louw Q., Ferreira M.L., Genevay S. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X).
- Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H., Cote P., Haldeman S. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. 2018;27(6 Suppl):796–801. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5432-9>.
- Clark S., Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet*. 2018;391(10137):2302. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30725-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30725-6).
- Buchbinder R., van Tulder M., Oberg B., Costa L.M., Woolf A., Schoene M. et al. Low back pain: a call for action. *The Lancet*. 2018;391(10137):2384–2388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30488-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30488-4).
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли*. 2015;40(3–4):11–18. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
- Бахтадзе М.А., Лусникова И.В., Канаев С.П., Расстригин С.Н. Боль в нижней части спины: какие шкалы и опросники выбрать? *Российский журнал боли*. 2020;18(1):22–28. <https://doi.org/10.17116/pain20201801122>.
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
- Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
- Urits I., Burshtein A., Sharma M., Testa L., Gold P.A., Orhurhu V. et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Pain and Headache Reports*. 2019;23:23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>.
- Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363–370. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102013440508>.
- Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *The Lancet*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
- Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., Ostelo R.W., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>.
- Tang N.K., Lereya S.T., Boulton H., Miller M.A., Wolke D., Cappuccio F.P. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep*. 2015;38(11):1751–1764. <https://doi.org/10.5665/sleep.5158>.
- Clinical Guidelines. *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59.
- Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493–505. <https://doi.org/10.7326/M16-2459>.
- Парфенов В.А., Парфенова Е.В. Вопросы терапии хронической неспецифической люмбагии. *Медицинский совет*. 2020;(8):46–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-46-52>.
- Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Понимание и лечение боли в нижней части спины: принципы эффективного и безопасного обезболивания. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;11:10–15. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/ponimanie_i_lechenie_boli_v_nizhney_chasti_spiny_printipy_effektivnogo_i_bezopasnogo_obezbolivaniya.html.
- Knoert R., Lavoie Smith E.M., Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res*. 2016;38(5):596–628. <https://doi.org/10.1177/0193945915615869>.
- Ахметов Б.Х., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Губеев Б.Э. Боли в нижней части спины: нюансы диагностики. *Практическая медицина*. 2014;(2):17–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21400002>.

27. Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Ахметов Б.Х., Губеев Б.Э. Роль функциональной патологии крестцово-подвздошного сустава в структуре боли в нижней части спины. *Российский журнал боли*. 2015;1(46):66. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/45%2015.pdf>.
28. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринев А.Н., Барулин А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
29. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
30. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
31. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Головачева В.А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16>.
32. De la Lastra C.A., Nieto A., Motilva V., Martin M.J., Herreras J.M., Cabre F., Mauleón D. Intestinal toxicity of ketoprofen trometamol vs its enantiomers in rat. Role of oxidative stress. *Inflamm Res*. 2000;49(11):627–632. <https://doi.org/10.1007/s000110050640>.
33. Jamali F., Brocks D.R. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19(3):197–217. <https://doi.org/10.2165/00003088-199019030-00004>.
34. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dextketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(8):533–540. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19967102>.
35. Barbanjo M.J., Antonijon R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):245–262. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140040-00002>.
36. Magli H., Moon J.Y. A review of dextketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(2):189–202. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1457016>.
37. Gaskell H., Derry S., Wiffen P.J., Moore P.A. Single dose oral ketoprofen or dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD007355. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540716>.
38. Кетова Г.Г., Барышева В.О. Болевой синдром в практике врача. Возможности применения декскетопрофена. *Медицинский совет*. 2019;(6):47–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-47-50>.
39. Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н. Принципы диагностики и лечения острой боли в шее. *Медицинский совет*. 2020;(19):121–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-121-126>.
40. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Эффективная терапия острой скелетно-мышечной боли: декскетопрофен. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018;(1):58–61. https://doi.org/10.26442/2414-357X_2018.1.58-61.

References

1. Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment. *Neurologiya, neiro-psikhatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):101–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
2. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. *Back pain*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2010. 368 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424742.html>.
3. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–273. <https://doi.org/10.5694/mja16.00828>.
4. Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Pain in the lumbar region*. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.) Available at: https://static.ru.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
5. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
6. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A., Louw Q., Ferreira M.L., Genevay S. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X).
7. Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H., Cote P., Haldeman S. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. 2018;27(6 Suppl):796–801. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5432-9>.
8. Clark S., Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet*. 2018;391(10137):2302. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30725-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30725-6).
9. Buchbinder R., van Tulder M., Oberg B., Costa L.M., Woolf A., Schoene M. et al. Low back pain: a call for action. *The Lancet*. 2018;391(10137):2384–2388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30488-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30488-4).
10. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
11. Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2015;40(3–4):11–18. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
12. Bakhtadze M.A., Lusnikova I.V., Kanaev S.P., Rasstrigin S.N. Low back pain: which scales and questionnaires are preferable? *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2020;18(1):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20201801122>.
13. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
14. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
15. Urits I., Burshtein A., Sharma M., Testa L., Gold P.A., Orhurhu V. et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Pain and Headache Reports*. 2019;23:23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>.
16. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363–370. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102013440508>.
17. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *The Lancet*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
18. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
19. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., Ostelo R.W., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>.
20. Tang N.K., Lereya S.T., Boulton H., Miller M.A., Wolke D., Cappuccio F.P. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep*. 2015;38(11):1751–1764. <https://doi.org/10.5665/sleep.5158>.
21. Clinical Guidelines. *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59.
22. Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493–505. <https://doi.org/10.7326/M16-2459>.
23. Parfenov V.A., Parfenova E.V. Issues of therapy of chronic non-specific lumbodinia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-46-52>.
24. Vakhnina N.V., Kalimeeva E.Yu. Conception and treatment of pain in the lower back: principles of effective and safe analgesia. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2018;11:10–15. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/ponimanie_i_lechenie_boli_v_nizhney_chasti_spiny_printsipy_effektivnogo_i_bezopasnogo_obezbolivaniya.html.
25. Knoerl R., Lavoie Smith E.M., Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res*. 2016;38(5):596–628. <https://doi.org/10.1177/0193945915615869>.

26. Akhmetov B.Kh., Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Gubeev B.E. Pain in the Lower Back: the Nuances of the Diagnosis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2014;(2):17–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21400002>.
27. Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Akhmetov B.Kh., Gubeev B.E. The role of functional pathology of the sacroiliac joint in the structure of pain in the lower back. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2015;1(46):66. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/45%2015.pdf>.
28. Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin A.E. et al. General Principles of Treatment for Musculoskeletal Pain: Interdisciplinary Consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
29. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):1–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
30. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
31. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2 Suppl.):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16>.
32. De la Lastra C.A., Nieto A., Motilva V., Martin MJ, Herreras J.M., Cabre F., Mauleón D. Intestinal toxicity of ketoprofen trometamol vs its enantiomers in rat. Role of oxidative stress. *Inflamm Res*. 2000;49(11):627–632. <https://doi.org/10.1007/s000110050640>.
33. Jamali F., Brocks D.R. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19(3):197–217. <https://doi.org/10.2165/00003088-199019030-00004>.
34. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dextetopfen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(8):533–540. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19967102>.
35. Barbanjo MJ., Antonijon R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dextetopfen. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):245–262. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140040-00002>.
36. Magli H., Moon J.Y. A review of dextetopfen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(2):189–202. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1457016>.
37. Gaskell H., Derry S., Wiffen PJ., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen or dextetopfen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD007355. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540716>.
38. Ketova G.G., Barysheva V.O. Pain syndrome in medical practice therapeutic potential of dextetopfen administration. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(6):47–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-47-50>.
39. Khaibullina D.Kh., Maksimov Yu.N. Acute neck pain: principles of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):121–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-121-126>.
40. Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Karateev A.E. Effective therapy of acute musculoskeletal pain: dextetopfen. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie Consilium Medicum = Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(1):58–61. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2414-357X_2018.1.58-61.

Информация об авторах:

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; yuri_maximov@mail.ru

Девликамова Фарида Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; fdevlikamova@mail.ru

Information about the authors:

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yuri_maximov@mail.ru

Farida I. Devlikamova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; fdevlikamova@mail.ru

Сравнительный анализ биоэлектрической активности головного мозга персонала станции скорой медицинской помощи до и после смены

Ю.Н. Смоляков^{1✉}, smolyakov@rambler.ru, В.В. Раменский², Н.А. Нольфин¹, Л.И. Анохова¹, Е.В. Федоренко¹, М.М. Мухоманов¹

¹ Читинская государственная медицинская академия; 627000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Адаптационная перегрузка центральной нервной системы, вызванная профессиональным стрессом, приводит у работников станции скорой медицинской помощи (ССМП) к нарушению сложной операционной деятельности и нарастающему к концу смены числу ошибок в принятии врачебных решений.

Цель исследования. Оценить уровень и распространенность изменений в работе центральной нервной системы (ЦНС) под воздействием профессионального стресса.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 35 работников (врачебный и средний медицинский персонал) ССМП (19 мужчин и 16 женщин в возрасте от 20 до 55 лет). Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) регистрировалась в состоянии покоя на протяжении 3 мин согласно международной схеме 10-20 в шести отведениях: F3, F4, T3, T4, P3, P4. Использовались следующие показатели ритмической активности – тета-ритм (THETA, 4–8 Гц), альфа-ритм (ALPHA, 8–12 Гц), бета-ритм (BETA, 12–25 Гц) и их соотношения.

Результаты. При анализе общей активности отмечается снижение всех исследуемых показателей. При этом значимую динамику проявили THETA, BETA и суммарная мощность всех диапазонов. При пространственном анализе наиболее заметны снижения активности в лобных долях (F3, F4), ответственных за двигательное поведение (премоторная область коры), исполнительные функции (контроль поведения, индуктивное рассуждение, планирование), кратковременную и пространственную память, внимание (пространственное и моторное). Снижение активности в височных (T3, T4) и париетальных (P3, P4) отделах наблюдается только в отдельных показателях.

Заключение. Профессиональная нагрузка в течение 24-часовой смены оказывает преимущественное влияние на деятельность лобных долей, снижая возможности контроля и планирования сложных (точных) двигательных функций, зрительно-пространственное внимание и способности планирования. Перечисленные механизмы являются ключевыми в профессиональной деятельности медицинского персонала ССМП и определяют число врачебных ошибок.

Ключевые слова: центральная нервная система, скорая помощь, электроэнцефалография, выгорание, профессиональный стресс

Для цитирования: Смоляков Ю.Н., Раменский В.В., Нольфин Н.А., Анохова Л.И., Федоренко Е.В., Мухоманов М.М. Сравнительный анализ биоэлектрической активности головного мозга персонала станции скорой медицинской помощи до и после смены. *Медицинский совет*. 2021;(12):392–396. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-392-396>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of bioelectric activity of the brain of ambulance station personnel before and after daily duty

Yuri N. Smolyakov^{1✉}, smolyakov@rambler.ru, Vladislav V. Ramensky², Nikolay A. Nolfin¹, Lyudmila I. Anokhova¹, Ekaterina V. Fedorenko¹, Manhar M. Mikhahhanov¹

¹ Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., Chita, 627000, Russia

² Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. The adaptive overload of the central nervous system, caused by occupational stress, leads to the disruption of complex operational activities in the ambulance station workers and an increasing number of errors in medical decision-making towards the end of the work shift.

Aim. To assess the level and prevalence of changes in the work of the central nervous system (CNS) under the influence of occupational stress.

Materials and methods. The study involved 35 workers (medical and nursing staff) of ambulance station (19 men and 16 women aged 20 to 55 years). Electroencephalogram (EEG) was recorded at rest for 3 minutes, according to international scheme

10-20 in six leads: F3, F4, T3, T4, P3, P4. The following rhythmic activity indicators were used: THETA rhythm (4–8 Hz), ALPHA rhythm (8–12 Hz), BETA rhythm (BETA, 12–25 Hz) and their ratios.

Results and discussion. When analyzing the overall activity, there is a decrease in all the studied parameters. At the same time, THETA, BETA and the total power of all ranges showed significant dynamics. In spatial analysis, the most noticeable decrease in activity in the frontal lobes (F3, F4) is responsible for motor behavior (premotor area of the cortex), executive functions (behavior control, inductive reasoning, planning), short-term and spatial memory, attention (spatial and motor). The decrease in activity in the temporal (T3, T4) and parietal (P3, P4) departments is observed only in some indicators.

Conclusions. Professional workload during the 24 hour shift has a predominant effect on the activity of the frontal lobes, reducing the ability to control and plan complex (precise) motor functions, visual-spatial attention and planning abilities. These mechanisms are key to the professional work of the personnel of the emergency medical service and determine the number of errors.

Keywords: central nervous system, ambulance, electroencephalography, burnout, occupational stress

For citation: Smolyakov Yu.N., Ramensky V.V., Nolfin N.A., Anokhova L.I., Fedorenko E.V., Mikhahanov M.M. Comparative analysis of bioelectric activity of the brain of ambulance station personnel before and after daily duty. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):392–396. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-392-396>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Критические условия выполнения профессиональных обязанностей персоналом станции скорой медицинской помощи (ССМП) определяют комплекс неспецифических адаптационных реакций, происходящих в организме. Наиболее быстро формируются и особенно ярко выражены ответы центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Адаптационная перегрузка ЦНС приводит к нарушению сложной операционной деятельности и нарастающему к концу смены числу ошибок в принятии врачебных решений. Часто в научных исследованиях это состояние описывается термином «синдром выгорания» [2, 3]. Однако это чрезмерно расширенное понятие не раскрывает конкретных нейрофизиологических и психосоматических механизмов. Чаще всего для оценки статуса ЦНС используются психологические тесты в формате анкетирования [2–4]. Однако наиболее доступным, мобильным, объективным и по-прежнему современным методом оценки биоэлектрической активности головного мозга можно считать электроэнцефалографию (ЭЭГ, EEG).

Цель исследования – оценить количественные изменения в деятельности ЦНС, вызванные суточной профессиональной нагрузкой персонала ССМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 35 работников (врачебный и средний медицинский персонал) ССМП. Среди обследуемых были 19 мужчин и 16 женщин в возрасте от 20 до 55 лет ($34,8 \pm 12,8$ года).

В ходе работы использовался регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» («Медиком», г. Таганрог). ЭЭГ-измерения проводились согласно международной схеме 10-20 [5] в шести отведениях: F3, F4 – лобные (Frontalis); T3, T4 – височные (Temporalis); P3, P4 – теменные (Parietalis) в состоянии покоя на протяжении 3 мин. Запись выполнялась утром перед заступлением на смену (далее BEFORE) и утром следующего дня после передачи смены (далее AFTER).

Сырые ЭЭГ-сигналы после очистки от двигательных и мышечных артефактов подвергались спектральному разложению с использованием нелинейного мультиконусного метода (multitaper) [6]. ЭЭГ-сигнал разбивался на эпохи длительностью 8 с. Каждая последующая эпоха накладывалась на предшествующую с перекрытием в 4 с. Формирование частотных спектров, показателей ритмической мощности и индексов отношений производилось в каждой эпохе. Затем рассчитанные величины усреднялись по всем эпохам. Таким образом с учетом кратковременных сдвигов формировалась общая картина ритмической активности.

В качестве исследуемых показателей использовались следующие: магнитуда (мощность) ритмических диапазонов (мкВ²/Гц) – тета-ритм (THETA, 4–8 Гц), альфа-ритм (ALPHA, 8–12 Гц), бета-ритм (BETA, 12–25 Гц), суммарная мощность (TAB = THETA + ALPHA + BETA, 4–25 Гц), долевые части ритмов в общей мощности (THETA% = THETA / TAB × 100%, ALPHA% = ALPHA / TAB × 100%, BETA% = BETA / TAB × 100%), отношение тета/бета (THETA/BETA Ratio, TBR) и тета/альфа (THETA/ALPHA Ratio, TAR).

Статистический анализ выполнен с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 4.0.4 [7]. Групповые данные представлены в формате Медиана, 25% перцентиль, 75% перцентиль (Me [P25–P75]). Для сравнения групп использовался парный критерий рангов Вилкоксона для зависимых выборок (Wilcoxon signed rank test) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены расчетные значения усредненной мощности ритмической активности по всем исследуемым отведениям. Отмечается снижение всех показателей. При этом значимую динамику проявили THETA, THETA%, BETA и суммарная мощность TAB. В то же время значимо подтвердить рассчитанные по эпохам соотношения (TBR, TAR) не удалось. Из всех изменений наибольшего внимания требует снижение тета-активности, которая уменьшается и в абсолютных цифрах (THETA), и в процентном соотношении к другим диапазонам (THETA%).

● **Таблица 1.** Усредненная по отведениям (F3 + F4 + T3 + T4 + P3 + P4) мощность ритмической активности
 ● **Table 1.** Average power of rhythmic activity by leads (F3 + F4 + T3 + T4 + P3 + P4)

Показатель	BEFORE	AFTER	p
THETA	28,1 [16,7–41,1]	16,6 [11,3–22,3]	0,011
ALPHA	11,7 [7,52–15,7]	8,39 [6,21–13,8]	0,12
BETA	12 [8,65–17]	10,7 [8,52–11,9]	0,029
TAB	55,7 [35,3–75,9]	41,2 [33,2–54,4]	0,013
THETA%	49,9 [41,5–53,3]	44,8 [35,9–52,5]	0,040
ALPHA%	21,9 [18,1–27,4]	21,2 [18,6–25,2]	0,16
BETA%	27,4 [22,4–30,7]	28,7 [22,3–33,2]	0,39
TBR	2,13 [1,56–2,86]	1,47 [1,24–2,32]	0,098
TAR	2,38 [1,96–3,14]	2,44 [1,42–2,8]	0,090

Примечание. Представление данных: Ме [P25–P75]. Сравнение групп по парному критерию Вилкоксона.

Рис. 1 позволяет дополнительно оценить значимость снижения показателя общей активности в парном сравнении для каждого испытуемого.

Для оценки закономерностей пространственного распределения рассчитаны усредненные показатели в лобной (F3 + F4), височной (T3 + T4) и теменной (P3 + P4) областях коры (табл. 2).

Наиболее заметную динамику снижения показателей после смены (AFTER) по сравнению с исходными цифрами (BEFORE) демонстрируют лобные отведения (F3 + F4). Вследствие общего снижения всех показателей сдвиги ритмических соотношений здесь не проявляют значимых различий. Височные отведения (T3 + T4) выделяются значимым снижением тета-активности, в результате чего становится достоверным изменение показателей отношения (TBR, TAR) и общей мощности TAB. Parietalные отведения (P3 + P4) демонстрируют динамику тета- и бета-активности, но при этом снижение общей мощности не проявляет статистической значимости.

Отмеченные выше статистически подтвержденные закономерности можно наблюдать на пространственной топограмме распределения общей мощности TAB (рис. 2), на которой проявляется выраженное снижение общей активности, преимущественно за счет лобных долей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При заметном снижении всех показателей ритмической активности во всех исследованных отведениях особо выделяется динамика лобных долей, ответственных за двигательное поведение (премоторная область коры), исполнительные функции (контроль поведения, индуктивное рассуждение, планирование), кратковременную и пространственную память, внимание (зрительно-пространственное и зрительно-моторное), извлечение информации из памяти (F4) [9–11].

При этом меньше страдают височные отделы, ответственные за вербальную (T3) и эмоциональную память (T4), обработку текста, речи и сложных звуков, семантиче-

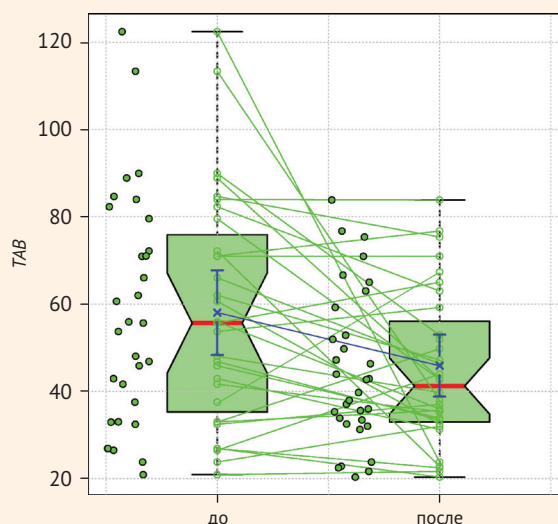
● **Таблица 2.** Усредненная по лобным (F3 + F4), височным (T3 + T4) и теменным (P3 + P4) отведениям мощность ритмической активности
 ● **Table 2.** Average power of rhythmic activity in frontal (F3 + F4), temporal (T3 + T4), and parietal (P3 + P4) leads

Место	Показатель	BEFORE	AFTER	p
F3 + F4	THETA	40,2 [28,3–62,5]	24,4 [15,4–38,2]	0,017
	ALPHA	11,3 [7,83–18,4]	9,14 [6,56–11,4]	0,005
	BETA	12,1 [8,14–17,9]	10,9 [8,64–15]	0,046
	TAB	73,3 [46,4–117]	50,3 [36,5–64,8]	0,022
	TBR	3,26 [2,35–4,44]	2,2 [1,69–4,32]	0,15
	TAR	3,83 [3,06–4,84]	3,45 [2,31–4,62]	0,49
T3 + T4	THETA	14,1 [10,9–20,2]	10,9 [8,57–13,6]	0,003
	ALPHA	7,49 [4,71–11,8]	6,59 [4,84–10,4]	0,37
	BETA	11 [7,71–15]	9,54 [7,39–12]	0,14
	TAB	37,6 [26,1–54,6]	31,6 [23,8–42,2]	0,047
	TBR	1,65 [1–2,17]	1,16 [0,912–1,5]	0,007
P3 + P4	TAR	1,88 [1,41–2,76]	1,82 [1,02–2,4]	0,029
	THETA	13,8 [10,6–18]	11,5 [9,22–14]	0,021
	ALPHA	10,5 [6,98–18,8]	9,25 [5,52–16,4]	0,23
	BETA	12,6 [8,97–16,2]	10,2 [8,69–12,2]	0,020
	TAB	39,6 [30,2–50]	37,2 [27,2–46,2]	0,24
	TBR	1,28 [0,911–1,67]	1,05 [0,836–1,26]	0,034
	TAR	1,38 [0,973–2,25]	1,36 [0,845–1,79]	0,025

Примечание. Представление данных: Ме [P25–P75]. Сравнение групп по парному критерию Вилкоксона.

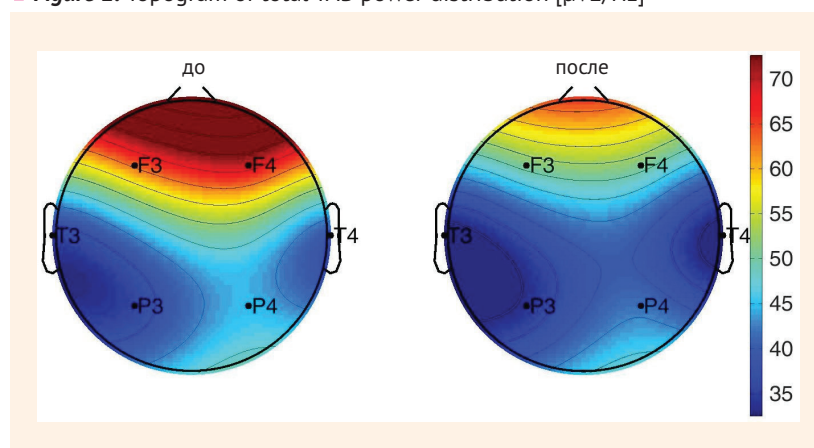
● **Рисунок 1.** Мощность общей ритмической активности TAB [мкВ2/Гц]

● **Figure 1.** Power of total rhythmic activity TAB [$\mu\text{V}^2/\text{Hz}$]



Примечание. Линии демонстрируют парную динамику для каждого испытуемого

● **Рисунок 2.** Топограмма распределения общей мощности TAB [мкВ2/Гц]
● **Figure 2.** Topogram of total TAB power distribution [$\mu\text{V}^2/\text{Hz}$]



ский анализ, генерацию слов (Т3), семантическую обработку (Т4). Функции парietальной коры: когнитивная обработка, анализ цветовой информации, распознавание лиц, слов и чисел, дедуктивное рассуждение, эмоциональное восприятие (Р4 – понимание, мотивация) также незначительно затрагиваются испытываемыми нагрузками [9, 10, 12].

В частотно-временной области для всех пространственных отведений наибольшее влияние профессиональная нагрузка оказывает на снижение тета-активности, ассоциированной с процессами занесения информации в память [13, 14].

ВЫВОДЫ

Профессиональная нагрузка персонала ССМП в течение 24-часовой смены оказывает преимущественное влияние на деятельность лобных долей, снижая возможности контроля и планирования сложных (точных) двигательных функций, зрительно-пространственное внимание и способности планирования. Данные механизмы являются ключевыми в профессиональной деятельности медицинского персонала ССМП. Их критическое снижение может приводить к врачебным ошибкам как исполнительного (двигательного) характера, так и планирования (принятия решений).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного исследования сложно оценить, насколько пограничными являются выявленные отклонения, но их массивность позволяет рекомендовать восстановительные мероприятия, как в течение, так и после смены.

Поступила / Received 30.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2021
Принята в печать / Accepted 17.07.2021

Список литературы

1. Карамова Л.М., Красовский В.О., Ахметшина В.Т., Хафизова А.С., Власова Н.В., Буляков Р.М., Нафиков Р.Г. Профессиональный риск здоровья медицинских работников станции скорой медицинской помощи. *Медицина труда и экология человека*. 2017;(4):28–36. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/professionalnyi-risk-zdorovya-meditsinskih-rabotnikov-stantsii-skoroi-meditsinskoi-pomoschi>.
2. Карамова Л.М., Нафиков Р.Г. Синдром профессионального выгорания у медицинских работников станции скорой медицинской помощи. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2013;(5–6):133–135. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-professionalnogo-vygoraniya-u-meditsinskih-rabotnikov-stantsii-skoroi-meditsinskoy-pomoschi>.
3. Хунафин С.Н., Миронов П.И., Зиганшин М.М., Баскакова Н.Д. Характеристика синдрома профессионального выгорания у врачей выездных бригад скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2006;(1):37–39. Режим доступа: <https://szgmu.ru/files/smp/2006N1.pdf#page=37>.
4. Баранов А.Л., Колесникова С.М., Вакулова Е.В., Пустовой В.С., Воробьев А.А. Стресс и общий адаптационный синдром у сотрудников станций скорой медицинской помощи: разные регионы, одинаковые проблемы. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2017;(3):11–14. Режим доступа: http://zdravdv.ucoz.ru/issues/_3_2017.pdf#page=11.
5. Binnie C.D., Dekker E., Smit A., Van der Linden G. Practical considerations in the positioning of EEG electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982;53(4):453–458. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(82\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(82)90010-4).
6. Babadi B., Brown E.N. A review of multitaper spectral analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014;61(5):1555–1564. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2311996>.
7. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>.
8. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*. 1945;1(6):80–83. <https://doi.org/10.2307/3001968>.
9. Luria A.R. *Higher cortical functions in man*. Springer Science & Business Media; 2012. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8579-4>.
10. Stuss D.T., Knight R.T. (eds). *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press; 2013. <https://doi.org/10.1093/med/9780199837755.001.0001>.
11. Смоляков Ю.Н. Формирование количественного критерия оценки ранней послеоперационной когнитивной дисфункции. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014;(4):89–91. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2014-god/formirovanie-kolichestvennogo-kriteriya-ocenki-rannej-posleoperacionnoj-kognitivnoj-disfunkcii>.
12. Waxman S.G. (ed.). *Clinical Neuroanatomy*. 29th ed. McGraw-Hill Education; 2020. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2850&sectionid=242607752>.
13. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*. 1999;29(2–3):169–195. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3).
14. Scholz S., Schneider S. L., Rose M. Differential effects of ongoing EEG beta and theta power on memory formation. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171913. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171913>.

References

1. Karamova L.M., Krasovsky V.O., Akhmetshina V.T., Khafizova A.S., Vlasova N.V., Bulyakov R.M., Nafikov R.G. Occupational health risks of emergency health care workers. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka* = *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2017;(4):28–36. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/professionalnyi-risk-zdorovya-meditsinskih-rabotnikov-stantsii-skoroi-meditsinskoi-pomoschi>.
2. Karamova L.M., Nafikov R.G. Occupational Burnout Syndrome in Emergency Healthcare Workers. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = *Bulletin of Russian State Medical University*. 2013;(5–6):133–135. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-professionalnogo-vygoraniya-u-meditsinskih-rabotnikov-stantsii-skoroi-meditsinskoy-pomoschi>.
3. Khunafin S.N., Mironov P.I., Ziganshin M.M., Baskakova N.D. Characteristics of the syndrome of professional burnout in doctors of mobile ambulance teams. *Skoraya meditsinskaya pomoshch* = *Emergency*. 2006;(1):37–39. (In Russ.) Available at: <https://szgmu.ru/files/smp/2006N1.pdf#page=37>.

4. Baranov A.L., Kolesnikova S.M., Vakulova E.V., Pustovoy V.S., Vorobyov A.A. Stress and common adaptation syndrome in the emergency medical aid stations personnel. Different regions, similar problems. *Zdravoohraneniye Dalnego Vostoka = Public Health of the Far East*. 2017;(3):11–14. (In Russ.) Available at: http://zdravdv.ucoz.ru/issues/_3_2017.pdf#page=11.
5. Binnie C.D., Dekker E., Smit A., Van der Linden G. Practical considerations in the positioning of EEG electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982;53(4):453–458. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(82\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(82)90010-4).
6. Babadi B., Brown E.N. A review of multitaper spectral analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014;61(5):1555–1564. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2311996>.
7. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>.
8. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*. 1945;1(6):80–83. <https://doi.org/10.2307/3001968>.
9. Luria A.R. *Higher cortical functions in man*. Springer Science & Business Media; 2012. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8579-4>.
10. Stuss D.T., Knight R.T. (eds.). *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press; 2013. <https://doi.org/10.1093/med/9780199837755.001.0001>.
11. Smolyakov Y.N. Developing a quantitative measures of the early postoperative cognitive dysfunction. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2014;(4):89–91. (In Russ.) Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2014-god/formirovanie-kolichestvennogo-kriterija-ocenki-rannej-posleoperacionnoj-kognitivnoj-disfunkcii>.
12. Waxman S.G. (ed.). *Clinical Neuroanatomy*. 29th ed. McGraw-Hill Education; 2020. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2850&sectionid=242607752>.
13. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*. 1999;29(2–3):169–195. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3).
14. Scholz S., Schneider S. L., Rose M. Differential effects of ongoing EEG beta and theta power on memory formation. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171913. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171913>.

Информация об авторах:

Смоляков Юрий Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской физики и информатики, Читинская государственная медицинская академия; 627000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; ORCID: 0000-0001-7920-7642; smolyakov@rambler.ru

Раменский Владислав Владимирович, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0001-8918-0420; ramenskyvlad@mail.ru

Нольфин Николай Алексеевич, студент, Читинская государственная медицинская академия; 627000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; ORCID: 0000-0003-2570-4293; nl.nikol@mail.ru

Анохова Людмила Ильинична, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Читинская государственная медицинская академия; 627000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; ORCID: 0000-0001-7901-9529; milaanokh@yandex.ru

Федоренко Екатерина Викторовна, студентка, Читинская государственная медицинская академия; 627000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; ORCID: 0000-0003-0600-7708; fedorenkokatyushka@rambler.ru

Михаханов Манхар Михайлович, студент, Читинская государственная медицинская академия; 627000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; ORCID: 0000-0002-0620-2047; mikhahanov@mail.ru

Information about the authors:

Yuri N. Smolyakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Physics and Informatics, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., Chita, 627000, Russia; ORCID: 0000-0001-7920-7642; smolyakov@rambler.ru

Vladislav V. Ramensky, Resident, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0001-8918-0420; ramenskyvlad@mail.ru

Nikolay A. Nolfin, Student, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., 627000, Chita, Russia; ORCID: 0000-0003-2570-4293; nl.nikol@mail.ru

Lyudmila I. Anokhova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., 627000, Chita, Russia; ORCID: 0000-0001-7901-9529; milaanokh@yandex.ru

Ekaterina V. Fedorenko, Student, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., 627000, Chita, Russia; ORCID: 0000-0003-0600-7708; fedorenkokatyushka@rambler.ru

Manhar M. Mikhahanov, Student, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., 627000, Chita, Russia; ORCID: 0000-0002-0620-2047; mikhahanov@mail.ru

Анемия в периоперационном периоде

Н.О. Ховасова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-3066-4866, natashahov@mail.ru

А.В. Наумов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6253-621X, nanton78@gmail.com

О.Н. Ткачева¹, ORCID: 0000-0002-4193-688X, ton@rgnkc.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

Ежегодно в России проводится более 10 млн операций. Для успешного проведения оперативного лечения необходимо оценить и минимизировать периоперационные риски, одним из которых является анемия. Пациенты с низким гемоглобином всегда имеют более высокий риск осложнений и неблагоприятных исходов. Эти пациенты чаще дольше находятся в стационаре, имеют больше внутрибольничных осложнений и повторных госпитализаций.

Анемия в периоперационном периоде может присутствовать до операции, гемоглобин может снижаться непосредственно в результате выполненной операции и может сохраняться после выписки из стационара. Предоперационная анемия связана с ухудшением результатов хирургического вмешательства, а также является независимым фактором риска периоперационных осложнений (острое повреждение почек, инфекционные, тромбоэмболические, сердечно-сосудистые события) и смерти. Послеоперационная анемия ухудшает восстановление, увеличивает риск повторных операции и госпитализации.

Наиболее частой причиной анемии в периоперационном периоде является железодефицит – абсолютный и функциональный. При наличии железодефицита показано назначение препаратов железа. Если операция планируется через 6 нед. и более, то рекомендовано назначение пероральных форм железа. Если до операции остается менее 6 нед., то препараты железа назначаются парентерально. В случае незначительного повышения гемоглобина на фоне такой терапии показаны высокодозные препараты железа. Если речь идет об экстренной операции и анемия не тяжелая, то рекомендовано введение высокодозных препаратов железа непосредственно перед хирургическим вмешательством. В случае тяжелой анемии показана гемотрансфузия. Гемотрансфузии, согласно концепции менеджмента крови пациента, необходимо минимизировать, в том числе за счет использования высокодозных препаратов железа, представителем которого является карбоксимальтозат железа.

Выбор лечения анемии в послеоперационном периоде зависит от ее тяжести, сопутствующих заболеваний пациента, типа операции и наличия хирургических осложнений. В большинстве случаев рекомендуется ранняя внутривенная терапия железом, в приоритете – однократно высокодозные препараты железа. Гемотрансфузия показана у пациентов с тяжелой анемией, с активным кровотечением и у пациентов с тяжелой анемией после прекращения кровотечения. Лечение препаратами железа продолжается на амбулаторном этапе длительно до нормализации гемоглобина и ферритина, отражающего восполнение запасов железа в органах-депо.

Ключевые слова: анемия, оперативное лечение, периоперационный период, периоперационная анемия, железодефицитная анемия, функциональный дефицит железа, высокодозные препараты железа

Для цитирования: Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н. Анемия в периоперационном периоде. *Медицинский совет.* 2021;(12):398–404. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-398-404>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Perioperative anemia

Natalia O. Khovasova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-3066-4866, natashahov@mail.ru

Anton V. Naumov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6253-621X, nanton78@gmail.com

Olga N. Tkacheva¹, ORCID: 0000-0002-4193-688X, ton@rgnkc.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Bldg. 6, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia

² Russian Gerontology Clinical Research Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

Over 10 million operations are performed each year in Russia. A successful surgical treatment demands assessment and mitigation of perioperative risks, one of which is anemia. Patients with low hemoglobin are at greater risk of developing complications and adverse outcomes. These patients more often stay longer at hospitals, have more in-hospital events and readmissions.

Perioperative anemia may be present before surgery, low hemoglobin levels can result from surgery, and can persist after hospital discharge. Preoperative anemia is associated with inferior surgical outcomes and is also an independent risk factor for perioperative complications (acute kidney injury, infectious, thromboembolic, cardiovascular events) and death. Postoperative anemia impairs recovery and increases the risk of reoperations and readmissions.

Absolute and functional iron deficiency is the most common cause of anemia in the perioperative period. The prescription of iron supplements is indicated in the presence of iron deficiency. If the operation is scheduled to be performed in 6 weeks and longer, the prescription of oral iron forms is recommended. If less than 6 weeks remain before surgery, parenteral iron therapy is

prescribed. If hemoglobin levels increase insignificantly during such therapy, high-dose iron supplements are indicated. When it comes to emergency surgery and the anemia is not severe, it is recommended to intravenously administer high-dose iron supplements immediately before surgery. In case of severe anemia, blood transfusion is indicated. According to the patient's blood management concept, blood transfusion should be minimized, including due to the use of high-dose iron supplements, one of which is ferric carboxymaltose.

The choice of treatment for anemia in the postoperative period depends on its severity, the patient's comorbidities, the type of surgery and the presence of surgical events. In most cases, early intravenous iron therapy is recommended, giving priority to single administration of high-dose iron supplements. Blood transfusion is indicated to patients who have severe anemia, are actively bleeding, and to patients with a severe anemia after the bleeding has been stopped. Iron therapy continues at the outpatient stage of treatment for a long time until the hemoglobin and ferritin levels are normalized, reflecting the replenishment of iron stores in the depot organs.

Keywords: anemia, surgical treatment, perioperative period, perioperative anemia, iron deficiency anemia, functional iron deficiency, high-dose iron preparations

For citation: Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N. Perioperative anemia. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):398–404. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-398-404>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России проводится более 10 млн операций различного профиля. В 2018 г. проведено 10 019 634 операции, среди которых лидировали абдоминальные, акушерско-гинекологические и операции на костно-мышечной системе. Каждая десятая операция выполнена с применением высоких медицинских технологий [1]. Активное внедрение новых, в том числе малоинвазивных, хирургических техник и анестезиологических методик, а также глобальное старение населения приводят к увеличению числа пожилых людей, которым стало в принципе возможно выполнить хирургические вмешательства, а также расширить их спектр [2].

С принятия совместного решения врачом и пациентом о необходимости оперативного лечения начинается периоперационный период, который делится на пред-, интра- и послеоперационный. Каждый период имеет свои цели и методы их достижения, но глобально – это минимизация рисков и успешное выполнение оперативного вмешательства, а также профилактика осложнений. Для реализации этих целей формируется мультидисциплинарная бригада, включающая хирурга, анестезиолога, терапевта. Если речь идет о пациенте пожилого или старческого возраста, то обязательно участие и гериатра. Это обусловлено тем, что пожилой возраст, полиморбидность, полипрагмазия, старческая астения (СА) и другие гериатрические синдромы повышают риск периоперационных осложнений и смерти. В связи с этим ведущие зарубежные медицинские практики рекомендуют проведение комплексной гериатрической оценки в предоперационном периоде и проактивное лечение гериатрических синдромов с особым акцентом на делирий, СА, функциональные нарушения [3–5].

Конечно, говоря об оперативном лечении, ведущую роль следует отвести хирургу и анестезиологу, тогда как терапевт и гериатр (если пациент пожилого возраста) остаются несколько в тени, хотя их роль не менее значи-

ма в достижении общей цели – подготовка и проведение операции с минимальными рисками для пациента. Для того чтобы минимизировать существующие риски в периоперационном периоде, терапевт должен не только констатировать наличие тех или иных коморбидных заболеваний (а у пожилых людей – и гериатрических синдромов – ГС), но и оценить их влияние на возможность развития осложнений и прогноз в целом. После такой аналитической работы перед терапевтом возникает новая задача: за определенный период (несколько недель – при плановой операции или за несколько часов-дней – при экстренной операции) компенсировать и стабилизировать течение этих заболеваний (и ГС у пожилых людей).

АНЕМИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Одна из распространенных ситуаций, с которыми встречаются и терапевт, и хирург в периоперационном периоде, – анемия. Анемия – клиничко-лабораторный синдром, характеризующийся снижением уровня гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин (ВОЗ). Согласно данным ВОЗ, каждый четвертый человек на планете имеет низкий гемоглобин. Наиболее часто анемия диагностируется у детей, женщин, лиц пожилого и старческого возраста [6, 7].

Пациенты с низким гемоглобином – это группа пациентов, всегда имеющая более высокий риск осложнений и неблагоприятных исходов при многих заболеваниях, гериатрических синдромах и в случае оперативных вмешательств. Эти пациенты чаще госпитализируются, дольше находятся в стационаре и имеют больше внутрибольничных осложнений. Частота анемии в периоперационном периоде составляет 25–75%, что выше по сравнению с популяцией в целом [8, 9].

Сценариев развития анемии у хирургических пациентов может быть несколько: анемия может присутствовать еще до операции, гемоглобин может снижаться непосредственно в результате выполненной операции

во время пребывания в больнице, а некоторые пациенты выписываются из стационара с анемией, которая может сохраняться в течение длительного времени [10–12].

АНЕМИЯ В ПРЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Итак, пациент имеет низкий гемоглобин до операции. Эта ситуация достаточно частая: почти половина женщин имеют анемию перед гинекологическими операциями, более 40% пациентов – перед колопроктологическими операциями, более 30% – перед кардиохирургическими вмешательствами и т.д. [9]. Чем это чревато? Преоперационная анемия связана с ухудшением результатов хирургического вмешательства: снижение гемоглобина на 10 г/л повышает периоперационный риск на 40%. Также анемия признана независимым фактором риска периоперационных осложнений, включая острое повреждение почек и заместительную почечную терапию, инфекционные, тромбоэмболические, сердечно-сосудистые события и смерть [13, 14]. Пациенты, имеющие низкий гемоглобин перед операцией, после проведения хирургического вмешательства чаще госпитализируются в отделение реанимации и интенсивной терапии, дольше остаются в стационаре, что также повышает риск внутрибольничных осложнений и приводит к повышению стоимости лечения в целом [15, 16]. Проспективное исследование, проведенное в 28 европейских странах с участием 39 309 человек, перенесших операции, показало, что пациенты с анемией легкой степени достоверно дольше пребывали в стационаре в сравнении с пациентами без анемии ($p < 0,001$), еще более длительное нахождение в стационаре было у пациентов с анемией средней и тяжелой степени тяжести [16].

Негативное влияние преоперационной анемии сохраняется не только в раннем послеоперационном периоде, но и в течение более длительного времени. Показано, что снижение гемоглобина – предиктор 30-дневной смертности у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые, большие абдоминальные операции, артропластику, тиреоидэктомию, операции на позвоночнике [17–19]. Н. Padmanabhan et al. в своем исследовании оценили влияние анемии на долгосрочную госпитальную смертность у пациентов, перенесших плановую или срочную операцию на сердце. Всего 1170 пациентов имели анемию (основная группа) и ровно столько же пациентов были с нормальным уровнем гемоглобина (группа контроля). Пациентов наблюдали в течение 8 лет. Оказалось, что у пациентов с анемией в течение 8 лет долгосрочная госпитальная смертность существенно не уменьшилась (с 6,7 до 4,7%), тогда как у пациентов без анемии за тот же период снизилась значительно (с 6,5 до 1,6%, $p < 0,01$) [14]. Van Straten et al. также показали, что долгосрочная смертность была значительно выше (43,8% против 18,1%, $p < 0,001$) у пациентов с преоперационной анемией, и подчеркнули, что имеется зависимость от степени ее тяжести: ежегодная частота смерти составила 7,8 на 100 пациенто-лет в группе с очень низким уровнем гемоглобина, 5,3 – в группе с низким уровнем

гемоглобина, 2,6 – при нормальном гемоглобине и 1,8 в группе с высоко нормальным гемоглобином [20].

Вышеперечисленные факты негативного влияния преоперационной анемии убеждают, что пациенты должны иметь нормальный уровень гемоглобина перед операцией. А вот это задача терапевта – своевременно диагностировать анемию и провести ее коррекцию. Реализация этой задачи возможна по-разному в зависимости от тяжести анемии и того, сколько есть времени (плановая, срочная или экстренная операция). Если речь идет о плановой хирургии, то оперативное лечение отменяется. Терапевт должен провести диагностический поиск причины снижения гемоглобина, если она очевидно не связана с заболеванием, по поводу которого планируется операция [21]. Например, в случае миомы матки с кровотечениями вероятнее всего анемия связана с этим, а вот анемия при желчнокаменной болезни не является типичным симптомом. В такой ситуации необходимо лабораторно-инструментальное обследование. Во-первых, следует оценить общий анализ крови (с особым акцентом на показатели среднего объема эритроцитов – MCV и ретикулоцитов). После этого станет понятно, какой тип анемии у пациента – микро-, нормо- или макроцитарная. При наличии микро- или нормоцитарной анемии стоит оценить сывороточное железо, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина. Это позволит диагностировать абсолютный или функциональный дефицит железа. При макроцитарной анемии – определить концентрацию витамина B₁₂, фолиевой кислоты, провести стерильную пункцию. Во-вторых, выявить причину анемии. В случае абсолютного дефицита железа (железодефицитная анемия) необходимо исключить кровотечения, в том числе минимальные по объему, синдром мальабсорбции, мальнутрицию (особенно у лиц пожилого возраста), вегетарианство. При функциональном дефиците железа важно оценить анамнез и определить, какое из хронических заболеваний находится в стадии обострения, декомпенсации, что вызывает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов и снижает синтез эритропоэтина – основных патогенетических звеньев развития функционального дефицита железа (анемия хронических заболеваний). При B₁₂-дефицитной анемии необходимо исключить патологию желудка и тонкого кишечника, синдром мальабсорбции, онкологические заболевания.

Коррекция анемии в преоперационном периоде

После диагностики вида анемии и ее причины начинается следующий этап – восстановление уровня гемоглобина. Целевые значения гемоглобина для планового оперативного лечения следующие: 120 г/л у женщин, 130 г/л у мужчин. В случае, если планируется кардиохирургическое вмешательство, предполагающее кровопотерю более 500 мл, – 130 г/л независимо от пола [22].

При наличии железодефицита показано назначение препаратов железа. Если операция планируется через 6 нед. и более, то рекомендовано назначение пероральных форм железа. Если до операции остается менее 6 нед., то препараты железа назначаются парентерально. В слу-

чае незначительного повышения гемоглобина на фоне такой терапии показаны высокодозные препараты железа. Если речь идет об экстренной операции и анемия не тяжелая, то рекомендовано введение высокодозных препаратов железа непосредственно перед хирургическим вмешательством. В случае тяжелой анемии показана гемотрансфузия. Данная тактика отражена в концепции менеджмента крови пациента (МКП) – научно обоснованном комплексе мер по оптимизации терапевтических и хирургических результатов лечения путем клинического менеджмента и сохранения собственной крови пациента [23]. Основной задачей МКП является минимизация кровопотери и снижение до возможного минимума гемотрансфузий. Многие годы во всем мире гемотрансфузия считалась быстрым, эффективным, доступным и даже стандартным лечением анемии в периоперационном периоде [24]. Аллогенное переливание крови стало наиболее часто выполняемой процедурой в больницах США [25]. Однако со временем появилось множество доказательств тяжелых последствий аллогенного переливания крови. Исследования демонстрируют, что пациенты, которым переливают кровь в периоперационном периоде, чаще имеют худшие результаты: повышенный риск 30-дневной смерти, инсульта, повреждений почек, тромбозомболических событий, инфекционных осложнений, длительной потребности в дыхательной поддержке [26]. Нельзя забывать и о посттрансфузионных реакциях, в том числе аллергических, а также инфекциях, передача которых возможна с донорской кровью. Причины негативного воздействия гемотрансфузий многочисленны, но одной из ключевых является то, что аллогенное переливание крови – это трансплантация чужеродной ткани, взаимодействие которой с организмом человека может вызывать многочисленные сложные иммунологические и воспалительные реакции. Кроме того, известно, что среднее время жизни эритроцитов – 120 дней. Многие эритроциты, которые будут переливаться донору, уже какое-то время существуют вне, продолжительность их жизни у реципиента будет менее 120 дней, а значит, и эффект от гемотрансфузии окажется кратковременным [27]. Гемотрансфузия хоть и повышает уровень гемоглобина, это не всегда приводит к увеличению доставки кислорода к тканям и его адекватное потребление [28]. В связи с этим гемотрансфузия не может рассматриваться как метод лечения анемии, а только как вынужденная мера в критической ситуации.

Сегодня медицинским сообществом обсуждаются 2 тактики гемотрансфузии: рестриктивная и либеральная. Под рестриктивной подразумевается однократное переливание крови при уровне гемоглобина менее 70 г/л, тогда как под либеральной – гемотрансфузии при гемоглобине менее 90–100 г/л [29]. Публикации последних лет убеждают в необходимости использования рестриктивной тактики. Salpeter et al. в метаанализе показали снижение госпитальной смертности (RR 0,74, 95% ДИ 0,60–0,92), общей смертности (RR 0,80, 95% ДИ 0,65–0,98), острого коронарного синдрома (RR 0,44, 95% ДИ 0,22–0,89), отека легких (RR 0,48, 95% ДИ 0,33–0,72) при рестриктивной тактике в сравнении с либеральной [30].

Таким образом, взгляд медицинской общественности на гемотрансфузии должен изменяться в сторону их значительного уменьшения и в сторону увеличения альтернативных методов восстановления железа и гемоглобина, к которым относится применение в периоперационном периоде высокодозных препаратов железа. Одним из препаратов, относящихся к этой группе, является карбоксимальтозат железа (Феринжент). Важнейшей особенностью, позволяющей выделить карбоксимальтозат железа (Феринжент) как препарат выбора в периоперационном периоде, является возможность за короткий период (15–30 мин) ввести большую дозу железа (1000 мг) и быстро повысить уровень гемоглобина. Для расчета необходимой дозы препарата важно определить индивидуальную потребность пациента в железе, зависящую от массы тела и уровня гемоглобина (табл.).

- **Таблица.** Индивидуальная потребность в железе (мг)
- **Table.** Individual iron requirement (mg)

Уровень гемоглобина (г/л)	Масса тела		
	Меньше 35 кг	От 35 до <70 кг	70 кг и выше
<100	500	1500	2000
От 100 до <140	500	1000	1500
>140	500	500	500

На основании потребности в железе необходимо ввести соответствующую дозу препарата карбоксимальтозата железа (Феринжент). Однако при разовом введении препарата не должны превышать следующие уровни: 15 мг железа/кг массы тела (при назначении в виде внутривенной инъекции) или 20 мг железа/кг массы тела (при назначении в виде внутривенной инфузии); 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжент). Максимально рекомендуемая суммарная доза карбоксимальтозата железа (Феринжент) составляет 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжент) в неделю.

Ряд исследований показали эффективность применения железа карбоксимальтозата (Феринжент) в периоперационном периоде. В. Froessler et al. оценили влияние применения карбоксимальтозата железа на исходы у пациентов с анемией, перенесших абдоминальные операции. Пациенты в группе вмешательства получали карбоксимальтозат железа в виде однократной дозы в течение 15 мин до операции (максимальная доза 1000 мг). После операции в течение 2 дней пациенты получали 0,5 мг карбоксимальтозата железа на 1 мл кровопотери, если кровопотеря составляла по меньшей мере 100 мл. Пациенты в группе контроля получали периоперационную помощь, включая стандартное лечение анемии, назначаемое врачом общей практики или хирургом (пероральные препараты железа, гемотрансфузии). Оказалось, что терапия карбоксимальтозатом железа ассоциирована со снижением относительного риска частоты гемотрансфузий на 60% (31,25% vs 12,5%) по сравнению с обычным лечением. Хотя концентрации гемоглобина были одинаковыми в обеих группах при

рандомизации, они улучшились на 0,8 г/дл при внутривенном введении железа по сравнению с 0,1 г/дл при стандартном лечении ($p = 0,01$) ко дню поступления. Пациенты группы вмешательства имели более высокие концентрации гемоглобина и через 4 нед. после выписки, чем в контрольной группе (1,9 г/дл против 0,9 г/дл, $p = 0,01$), а также более короткую продолжительность пребывания в стационаре (7,0 дней против 9,7 дней, $p = 0,026$) [31]. D. Sprahn et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включили пациентов (средний возраст 68 лет, 35% – женщины) с анемией ($n = 253$) или дефицитом железа ($n = 252$), а также пациентов без анемии, которым планировалось кардиохирургическое вмешательство. Пациенты с анемией или изолированным дефицитом железа получали плацебо или комбинированное лечение: внутривенная инфузия 20 мг/кг карбоксимальтозата железа (Феринжент), 40 000 ЕД эритропоэтин- α (Эпрекс), 1 мг витамина B_{12} и 5 мг фолиевой кислоты. Лечение проводилось в день анестезиологической оценки (обычно за день до операции). Результаты исследования показали, что комбинированное лечение уменьшило гемотрансфузии с 1 единицы эритроцитарной массы до 0 единиц ($p = 0,036$) в течение первых 7 суток. Несмотря на меньшее количество единиц эритроцитарной массы, пациенты, получавшие комбинированное лечение, имели более высокую концентрацию гемоглобина и ретикулоцитов в сравнении с группой плацебо ($p \leq 0,001$) [32].

Внутривенные препараты железа показали свою эффективность и в ортопедической хирургии, где их применение стало уже рутинной практикой. Использование внутривенных препаратов железа у пациентов с риском периперационной анемии уменьшает потребность в гемотрансфузии и количество переливаемых единиц, ускоряет послеоперационное восстановление, в связи с чем длительность госпитализации сокращается, а экономическая эффективность повышается [33, 34].

Таким образом, применение внутривенных препаратов железа в большинстве ситуаций в периперационном периоде может рассматриваться как альтернатива гемотрансфузиям и эффективный способ лечения анемии.

АНЕМИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Анемия в послеоперационном периоде встречается очень часто: до 90% пациентов после больших хирургических операции имеют низкий гемоглобин. Однако данная ситуация нередко расценивается как неизбежное следствие оперативного вмешательства и не воспринимается серьезно [35], тогда как послеоперационная анемия ухудшает восстановление, увеличивает риск повторных операции и повторных госпитализации [36]. В ряде случаев гемоглобин после операции может снижаться не сразу, в связи с чем рекомендовано оценивать уровень гемоглобина в течение трех послеоперационных суток [37]. У пациентов с серьезными осложнениями после больших операции, при наличии анемии в предоперационном периоде продолжительность мониторинга гемоглобина

увеличивают. Использование неинвазивного непрерывного контроля уровня гемоглобина может в этом помочь. Данная методика в том числе уменьшает кровопотерю и дискомфорт пациента при венопункции [38–40].

Выбор лечения анемии в послеоперационном периоде зависит от ее тяжести, сопутствующих заболеваний пациента, типа операции и наличия каких-либо хирургических осложнений. В большинстве случаев рекомендуется ранняя внутривенная терапия железом. Если это возможно, то следует вводить однократно высокодозные препараты железа (Феринжент). У неонкологических пациентов с тяжелой послеоперационной анемией и сниженным эритропоэзом возможно дополнительное назначение эритропоэстимулирующих препаратов [37]. Гемотрансфузия показана у пациентов с тяжелой анемией (гемоглобин <70 г/л), с активным кровотечением и у пациентов с тяжелой анемией после прекращения кровотечения [41–43].

В идеале необходимо быстро обеспечить коррекцию дефицита железа и послеоперационной анемии для улучшения послеоперационных исходов и качества жизни. Однако восстановление гемоглобина до нормальных значений не всегда возможно за период стационарного лечения. В этом случае пациент выписывается на долечивание на амбулаторный этап. И вновь попадает к терапевту. Лечение препаратами железа продолжается до нормализации гемоглобина, в среднем 1–3 мес. Однако и после этого оно не завершено, так как важным этапом является восстановление запасов железа в органах-депо. То есть пациент продолжает прием препаратов железа до нормализации уровня ферритина. Приоритетом на амбулаторном этапе считаются пероральные формы, однако при наличии показаний назначаются и парентеральные формы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что диагностика и лечение анемии занимают весомую часть в менеджменте крови пациента. Данная концепция должна реализовываться не только хирургами и анестезиологами в стационаре, но и на амбулаторном этапе врачами общей практики, терапевтами, гериатрами. Опыт зарубежных стран, где МКП внедрен в практическое здравоохранение, демонстрирует положительные экономические и клинические результаты: снижение количества пациентов с анемией при плановых операциях, частоты гемотрансфузии, длительности госпитализации, внутрибольничных инфекций, сосудистых событий и смерти как в ранний, так и отдаленный период [23, 44]. В нашей стране МКП активно развивается. Однако данная концепция должна реализовываться не только врачами хирургических специальностей и анестезиологами в стационаре, но и на амбулаторном этапе врачами общей практики, терапевтами, гериатрами. Совместными усилиями многопрофильной команды мы сможем реализовывать данную концепцию и сделать ее рутинной практикой. 

Поступила / Received 28.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2021
Принята в печать / Accepted 14.07.2021

Список литературы / References

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Магазейшчикова Н.Г., Шелепова Е.А. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Основные показатели здравоохранения. М.; 2019. Ч. 6, 49 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Magazeyschikova N.G., Shelepova E.A. Resources and activities of medical organizations of the healthcare system. Key performance indicators of healthcare system. Moscow; 2019. Part 6, 49 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>.
2. Fowler A.J., Abbott T.E.F., Prowle J., Pearse R.M. Age of patients undergoing surgery. *Br J Surg.* 2019;106(8):1012–1018. <https://doi.org/10.1002/bjs.11148>.
3. Hewitt J., McCormack C., Tay H.S., Greig M., Law J., Tay A. et al. Prevalence of multimorbidity and its association with outcomes in older emergency general surgical patients: an observational study. *BMI Open.* 2016;6(3):e010126. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010126>.
4. McRae P.J., Peel N.M., Walker P.J., de Looze J.W., Mudge A.M. Geriatric syndromes in individuals admitted to vascular and urology surgical units. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(6):1105–1109. <https://doi.org/10.1111/jgs.12827>.
5. Mohanty S., Rosenthal R.A., Russell M.M., Neuman M.D., Ko C.Y., Esnaola N.F. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2016;222(5):930–947. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.026>.
6. Chueh H.W., Jung H.L., Shim Y.J., Choi H.S., Han J.Y. High anemia prevalence in Korean older adults, an advent healthcare problem: 2007–2016 KNHANES. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):509. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01918-9>.
7. McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368890008002401>.
8. Shander A., Lobel G.P., Javidroozi M. Anesthesia for Patients with Anemia. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(4):711–730. <https://doi.org/10.1016/j.anc-lin.2016.06.007>.
9. Bateman A.P., McArdle F., Walsh T.S. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1906–1912. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a000cf>.
10. Koch C.G., Li L., Sun Z., Hixson E.D., Tang A.S., Phillips S.C. et al. From Bad to Worse: Anemia on Admission and Hospital-Acquired Anemia. *J Patient Saf.* 2017;13(4):211–216. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000142>.
11. Koch C.G., Li L., Sun Z., Hixson E.D., Tang A., Chagin K. et al. Magnitude of Anemia at Discharge Increases 30-Day Hospital Readmissions. *J Patient Saf.* 2017;13(4):202–206. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000138>.
12. Muñoz M., Laso-Morales M.J., Gómez-Ramírez S., Cadellas M., Núñez-Matas M.J., García-Erce J.A. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia.* 2017;72(7):826–834. <https://doi.org/10.1111/anae.13840>.
13. Gómez-Ramírez S., Jericó C., Muñoz M. Perioperative anemia: Prevalence, consequences and pathophysiology. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(4):369–374. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.011>.
14. Padmanabhan H., Aktuerk D., Brookes M.J., Nevill A.M., Ng A., Cotton J., Luckraz H. Anemia in cardiac surgery: next target for mortality and morbidity improvement? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2016;24(1):12–17. <https://doi.org/10.1177/0218492315618032>.
15. Musallam K.M., Tamim H.M., Richards T., Spahn D.R., Rosendaal F.R., Habbal A. et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9800):1396–1407. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61381-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61381-0).
16. Baron D.M., Hochrieser H., Posch M., Metnitz B., Rhodes A., Moreno R.P. et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2014;113(3):416–423. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu098>.
17. Joshi S.S., George A., Manasa D., Savita H.M., Krishna P.T., Jagadeesh A.M. Propensity-matched analysis of association between preoperative anaemia and in-hospital mortality in cardiac surgical patients undergoing valvular heart surgeries. *Ann Card Anaesth.* 2015;18(3):373–379. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.159808>.
18. Hersh E.H., Sarkiss C.A., Ladner T.R., Lee N., Kothari P., Lakomkin N., Caridi J.M. Perioperative Risk Factors for Thirty-Day Morbidity and Mortality in the Resection of Extradural Thoracic Spine Tumors. *World Neurosurg.* 2018;120:950–956. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.195>.
19. Richards T., Musallam K.M., Nassif J., Ghazeeri G., Seoud M., Gurusamy K.S., Jamali F.R. Impact of Preoperative Anemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0130861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130861>.
20. van Straten A.H., Hamad M.A., van Zundert A.J., Martens E.J., Schönberger J.P., de Wolf A.M. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population. *Circulation.* 2009;120(2):118–125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.854216>.
21. Dahlerup J.F., Eivindson M., Jacobsen B.A., Jensen N.M., Jørgensen S.P., Laursen S.B. et al. Diagnosis and treatment of unexplained anemia with iron deficiency without overt bleeding. *Dan Med J.* 2015;62(4):C5072. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872536/>.
22. Boening A., Boedeker R.H., Scheibelhut C., Rietzschel J., Roth P., Schönburg M. Anemia before coronary artery bypass surgery as additional risk factor increases the perioperative risk. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):805–810. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2011.02.076>.
23. Leahy M.F., Hofmann A., Towler S., Trentino K.M., Burrows S.A., Swain S.G. et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017;57(6):1347–1358. <https://doi.org/10.1111/trf.14006>.
24. Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W. Anemia: not just an innocent bystander? 2003;163(12):1400–4. *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1100–1404. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.12.1400>.
25. Pfuntner A., Wier L.M., Stocks C. Most frequent procedures performed in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief 165. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP)*. 2013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24354027/>.
26. Murphy G.J., Reeves B.C., Rogers C.A., Rizvi S.I., Culliford L., Angelini G.D. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007;116(22):2544–2552. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977>.
27. Shander A., Javidroozi M., Ozawa S., Hare G.M. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth.* 2011;107(1 Suppl.):i41–i59. <https://doi.org/10.1093/bja/aer350>.
28. Middelburg R.A., van de Watering L.M., Briët E., van der Bom J.G. Storage time of red blood cells and mortality of transfusion recipients. *Transfus Med Rev.* 2013;27(1):36–43. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2012.06.002>.
29. Murphy G.J., Reeves B.C., Rogers C.A., Rizvi S.I., Culliford L., Angelini G.D. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007;116(22):2544–2552. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977>.
30. Salpeter S.R., Buckley J.S., Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med.* 2014;127(2):124–131.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.09.017>.
31. Froessler B., Palm P., Weber I., Hodyl N.A., Singh R., Murphy E.M. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016;264(1):41–46. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001646>.
32. Spahn D.R., Schoenrath F., Spahn G.H., Seifert B., Stein P., Theusinger O.M. et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10187):2201–2212. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32555-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32555-8).
33. Gómez-Ramírez S., Maldonado-Ruiz M.Á., Campos-Garrigues A., Herrera A., Muñoz M. Short-term perioperative iron in major orthopedic surgery: state of the art. *Vox Sang.* 2019;114(1):3–16. <https://doi.org/10.1111/vox.12718>.
34. Parker M.J. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(2):265–269. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00883>.
35. Shander A., Knight K., Thurer R., Adamson J., Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(7A Suppl.):585–69S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.013>.
36. Goodnough L.T., Maggio P., Hadhazy E., Shieh L., Hernandez-Boussard T., Khari P., Shah N. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion.* 2014;54(10 Pt. 2):2753–2759. <https://doi.org/10.1111/trf.12723>.
37. Muñoz M., Acheson A.G., Bisbe E., Butcher A., Gómez-Ramírez S., Khalafallah A.A. et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia.* 2018;73(11):1418–1431. <https://doi.org/10.1111/anae.14358>.
38. Suehiro K., Joosten A., Alexander B., Cannesson M. Continuous noninvasive hemoglobin monitoring: ready for prime time? *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(3):265–270. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000197>.
39. Barker S.J., Shander A., Ramsay M.A. Continuous Noninvasive Hemoglobin Monitoring: A Measured Response to a Critical Review. *Anesth Analg.* 2016;122(2):565–572. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000605>.

40. Gayat E., Aulagnier J., Matthieu E., Boisson M., Fischler M. Non-invasive measurement of hemoglobin: assessment of two different point-of-care technologies. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e30065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030065>.
41. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332–395. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>.
42. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015;122(2):241–275. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000463>.
43. Klein A.A., Arnold P., Bingham R.M., Brohi K., Clark R., Collis R. et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*. 2016;71(7):829–842. <https://doi.org/10.1111/anae.13489>.
44. Spahn D.R., Muñoz M., Klein A.A., Levy J.H., Zacharowski K. Patient Blood Management: Effectiveness and Future Potential. *Anesthesiology*. 2020;133(1):212–222. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003198>.

Информация об авторах:

Ховасова Наталья Олеговна, к.м.н., доцент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы, Российский геронтологический научно-клинический центр; 29226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; natashahov@mail.ru

Наумов Антон Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; заведующий лабораторией костно-мышечной системы, Российский геронтологический научно-клинический центр; 29226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; nanton78@gmail.com

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой болезней старения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; ton@rgnkc.ru

Information about the authors:

Natalia O. Khovasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Aging-Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; Senior Researcher, Laboratory of Musculoskeletal System, Russian Gerontology Clinical Research Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; natashahov@mail.ru

Anton V. Naumov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Chair for Aging-Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Laboratory of Musculoskeletal System, Russian Gerontology Clinical Research Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; nanton78@gmail.com

Olga N. Tkacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Aging-Associated Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Bldg. 6, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia; ton@rgnkc.ru

Противопаркинсоническая активность новых лигандов N-метил-D-аспартат-рецепторов в тесте ареколинового гиперкинеза

В.Д. Дергачев¹✉, archegurrez@yandex.com, Е.Е. Яковлева^{1,2}, М.А. Брусина¹, Е.Р. Бычков^{1,3}, Л.Б. Питровский¹, П.Д. Шабанов^{1,3}

¹ Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний в популяции пациентов старшей возрастной группы. Несмотря на то что длительная комбинированная терапия помогает справиться с основными проявлениями БП, она неизбежно приводит к появлению таких побочных эффектов, как сонливость, галлюцинации, дискинезии и многие другие. Поэтому поиск эффективных противопаркинсонических препаратов, лишенных перечисленных нежелательных реакций, остается актуальной задачей современной нейрофармакологии. Исследуемые вещества представляют собой производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Данные соединения относятся к принципиально новому классу N-метил-D-аспартат-лигандов (NMDA), не являющихся каналоблокаторами. Их фармакологический эффект реализуется за счет взаимодействия с узнающим сайтом NMDA-рецептора, что наряду с высокой эффективностью позволяет предполагать их более высокую безопасность по сравнению с ранее существующими каналоблокаторами из группы NMDA-лигандов.

Цель. Изучить противопаркинсоническую активность новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот на экспериментальной модели ареколинового гиперкинеза.

Материалы и методы. Производные имидазол-дикарбоновых кислот (ИЭМ-2258, ИЭМ-2248, ИЭМ-2247, ИЭМ-1574) вводили в боковые желудочки мозга мышей за 10 мин до ареколина в объеме 5 мкл в дозах 0,1–0,5 мкмоль, после чего регистрировали латентный период, интенсивность и продолжительность тремора. В качестве препарата сравнения использовали амантадин.

Результаты. Предварительное введение исследуемых веществ приводило к значимому уменьшению интенсивности и продолжительности ареколинового тремора. Наивысшая ингибирующая активность в отношении интенсивности и длительности экспериментального тремора продемонстрирована при введении соединения ИЭМ-2247: в дозе 0,1–0,5 мкмоль продолжительность латентного периода тремора была больше контрольной в 1,7–2,3 раза соответственно, продолжительность тремора уменьшалась в 1,5–2,5 раза.

Выводы. Показана дозозависимая противопаркинсоническая активность производных имидазол-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Ключевые слова: глутамат, болезнь Паркинсона, антагонисты NMDA-рецепторов, противопаркинсоническая активность, ареколин, гиперкинезы

Для цитирования: Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Питровский Л.Б., Шабанов П.Д.

Противопаркинсоническая активность новых лигандов N-метил-D-аспартат-рецепторов в тесте ареколинового гиперкинеза. *Медицинский совет.* 2021;(12):406–412. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-406-412>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiparkinsonian activity of new N-methyl-D-aspartate receptor ligands in the arecoline hyperkinesia test

Vladimir D. Dergachev¹✉, archegurrez@yandex.com, Ekaterina E. Yakovleva^{1,2}, Mariia A. Brusina¹, Evgenii R. Bychkov^{1,3}, Levon B. Piotrovskiy¹, Petr D. Shabanov^{1,3}

¹ Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases in the population of older patients. Even though long-term combination therapy helps to cope with the main manifestations of PD. It inevitably leads to the appearance of such side effects as drowsiness, hallucinations, dyskinesia, and many others. [12]. Therefore, the search for effective antiparkinsonian drugs devoid of the above-mentioned adverse reactions remains an urgent task of modern neuropharmacology.

The explored substances are derivatives of imidazole-4,5-dicarboxylic acid. These compounds belong to a fundamentally new class of N-methyl-D-aspartate ligands (NMDA) that are not channel blockers. Their pharmacological effect is realized due to interaction with the NMDA receptor recognition site, which, along with high efficiency, allows us to assume their higher safety, compared to previously existing channel blockers from the NMDA ligand group.

Objective. Studying of the antiparkinsonian activity of new ligands of the glutamate NMDA-receptor complex-1,2-substituted imidazole-4,5-dicarboxylic acids on an experimental model of arecoline hyperkinesia.

Materials and methods. Imidazole-dicarboxylic acid derivatives (IEM2258, IEM2248, IEM2247, and IEM1574) were injected into the lateral ventricles of the mouse brain 10 minutes before arecoline in a volume of 5 μ l at doses of 0.1-0.5 μ mol, then the latent period, intensity, and duration of tremor were recorded. Amantadine was used as a comparison drug.

Results. Preliminary administration of the studied examined substances led to a significant decrease in the intensity and duration of arecoline tremor. The highest inhibitory activity with respect to the intensity and duration of the experimental tremor was demonstrated with the introduction of the compound IEM-2247 (at a dose of 0.1-0.5 mmol, the duration of the latent period of the tremor was 1.7-2.3 times longer than the control one, respectively, the duration of the tremor decreased by 1.5 - 2.5 times).

Conclusions. The dose-dependent antiparkinsonian activity of imidazole-dicarboxylic acid derivatives is shown, indicating the prospects for the development of these substances and the further search for effective and safe antiparkinsonian agents among the compounds of this class.

Key words: glutamate, Parkinson's disease, NMDA receptor antagonists, antiparkinsonian activity, arecoline, hyperkinesia

For citation: Dergachev V.D., Yakovleva E.E., Brusina M.A., Bychkov E.R., Piotrovskiy L.B., Shabanov P.D. Antiparkinsonian activity of new N-methyl-D-aspartate receptor ligands in the arecoline hyperkinesia test. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(12):406–412. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-406-412>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является одной из актуальных проблем мировой науки и медицины. Наряду со вторичным паркинсонизмом БП – это наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание у пожилых людей, прогрессирование которого приводит к потере трудоспособности и инвалидности [1, 2]. На сегодняшний день в связи с увеличением продолжительности жизни, тенденцией к смещению среднего возраста в сторону увеличения пожилого населения количество больных паркинсонизмом постоянно растет, что повышает актуальность поиска эффективной и безопасной терапии данной неврологической патологии [3, 4].

Основой для эффективной пожизненной терапии БП является индивидуальный подход к лечению пациентов с учетом особенностей клинической картины, сопутствующих заболеваний и других факторов [5–7]. Терапевтические стратегии при БП нацелены на целый ряд симптомов, включая нарушение моторных функций: брадикинезий, ригидности и тремора, а также купирование осложнений длительного применения леводопы [8, 9].

Одной из актуальных проблем в терапии БП являются леводопа-индуцированные осложнения, возникающие на фоне длительного приема дофамин-содержащих препаратов. Леводопа является одним из самых эффективных вариантов заместительной терапии БП, однако ее длительный прием может вызывать ряд побочных явлений, которые могут быть купированы только комбинацией с другими противопаркинсоническими препаратами [10, 11]. В качестве лекарственных средств, направленных на коррекцию экстрапирамидных нарушений при БП, применяются такие фармакологические группы, как центральные дофаминомиметики (агонисты дофамино-

вых рецепторов, антагонисты NMDA-рецепторов), центральные холиноблокаторы и препараты, восстанавливающие уровень дофамина (ингибиторы КОМТ, ингибиторы MAO и в т. ч. препараты леводопы). К сожалению, современные исследования показывают, что длительная комбинированная терапия хоть и помогает справиться с основными проявлениями БП, но неизбежно приводит к появлению таких побочных эффектов, как сонливость, галлюцинации, дискинезии, тошнота, головокружения, запоры и многие другие [12]. В связи с этим поиск эффективных противопаркинсонических препаратов, лишенных перечисленных нежелательных реакций, остается актуальной задачей современной нейрофармакологии.

Доказано, что глутаматные NMDA-рецепторы играют значимую роль в развитии паркинсонизма, что позволяет рассматривать разработку NMDA-лигандов в качестве одного из приоритетных направлений терапии БП [13–18]. Об актуальности поиска новых лигандов NMDA-рецепторов свидетельствует включение данных молекул в «Перечень биомешин для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов», утвержденный приказом Минздрава России № 1605/308н от 19 мая 2016 г.

NMDA рецепторы – это ионные каналы, содержащие тетрамерные группировки субъединиц рецепторов GluN1 и GluN2, которые опосредуют возбуждающую нейромедиацию в центральной нервной системе. В качестве мишени для антипаркинсонической терапии наиболее актуальны NMDA-рецепторы, содержащие субъединицу GluN2D в связи с их экспрессией в некоторых ядрах базальных ганглиев, которые демонстрируют аномальные паттерны возбуждения при паркинсонизме, в частности в субталамическом ядре [19–22]. Чрезмерная активность NMDA-рецепторов вызывает состояние эксайтотоксично-

сти и способствует гибели клеток, лежащей в основе потенциального механизма нейродегенерации. Активация синаптических NMDA-рецепторов инициирует пластичность и стимулирует выживание клеток. Напротив, активация внесинаптических NMDA-рецепторов способствует гибели клеток и тем самым способствует развитию нейродегенерации, которая может быть купирована воздействием антагонистов NMDA-рецепторов, избирательно блокирующих их функцию [23–25]. Одним из таких препаратов, зарегистрированных в России для терапии БП, является неконкурентный NMDA-блокатор амантадин, доклинические и клинические испытания проходят различные антагонисты NMDA-рецепторов [26–29].

Первые результаты исследования антипаркинсонической активности аминоксантамина (амантадина) при БП были опубликованы в 1969 г. Спустя 50 лет препарат по-прежнему доступен во всем мире и показан для лечения БП как на ранних, так и на поздних стадиях. Амантадин обладает уникальным двойным (дофаминергическим и недофаминергическим) фармакодинамическим профилем, что делает этот препарат единственным представителем оригинального класса противопаркинсонических препаратов. Первоначально было выдвинуто предположение о влиянии амантадина на высвобождение и (или) обратный захват дофамина, впоследствии был выявлен его неконкурентный антагонизм к глутаматным NMDA-рецепторам [30–33]. Кроме того, считается, что еще одним механизмом противопаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов является уменьшение дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Дисбаланс тормозных и возбуждающих влияний на ГАМК-ергические нейроны, находящиеся под тоническим воздействием дофаминергических проекций черной субстанции, глутаматергических проекций коры и холинергических проекций полосатого тела, приводит к усилению дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Таким образом, блокаторы NMDA оказывают косвенное холинонегативное действие, предотвращая синаптическое высвобождение ацетилхолина и проявляя таким образом антипаркинсоническую активность [34].

Вместе с тем необходимо помнить о том, что при патологии гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата приводит к резкому возрастанию трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки с последующим высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо, деполяризацией митохондриальной мембраны и, как следствие, длительным повышением количества Ca^{2+} в цитоплазме. Высокое содержание Ca^{2+} в нейронах запускает нейротоксические процессы с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур, что в итоге приводит к усилению синтеза оксида азота, активации перекисного окисления липидов и затем к окислительному стрессу, нарушению синтеза нейротрофических факторов и апоптозу [35]. Из этого следует, что глутаматная эксайтотоксичность способна не только запустить, но и усугубить нейродегенеративный процесс при БП [36]. В связи с этим проблемы безопасности, связанные с глу-

таматергической модуляцией, по-прежнему актуальны и состоят в чрезвычайно важной роли глутамата и его рецепторов в ключевых функциях ЦНС. Именно поэтому приоритетным направлением разработки соединений из группы NMDA-лигандов является поиск средств, позволяющих осуществить воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой и безопасной модуляции.

Исследуемые ИЭМ-2258, ИЭМ-2247, ИЭМ-1574 и ИЭМ-2248 представляют собой производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Данные соединения относятся к принципиально новому классу NMDA-лигандов, не являющихся каналоблокаторами. Их фармакологический эффект реализуется за счет взаимодействия с узнающим сайтом NMDA-рецептора, что наряду с высокой эффективностью позволяет предполагать их более высокую безопасность по сравнению с ранее существовавшими лекарственными средствами данной фармакологической группы.

Целью исследования являлось изучение противопаркинсонического действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИДК): соединений ИЭМ-2258, ИЭМ-2248, ИЭМ-2247 и ИЭМ-1574 на модели ареколинового тремора у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. Эксперименты выполнены на белых мышах-самцах массой 18–25 г и крысах породы Вистар массой 180–200 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и в эксперименте разделяли на несколько групп (по 6 животных в каждой). Все опыты проведены в осенне-зимний период. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP), нормативному документу «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» и приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

В качестве модели изучения противопаркинсонической активности, заключающейся в дофамин-зависимом холинонегативном действии исследуемых соединений, проведен тест, базирующийся на активации холинергической системы (модель ареколинового тремора) [37].

Модель тремора, вызванного ареколином. При внутрибрюшинном введении мышам 0,15%-го раствора ареколина регистрировали латентный период, продолжительность и амплитуду тремора. Исследуемые вещества – производные имидазол-4,5-дикарбоновых кислот: ИЭМ-2258, ИЭМ-2248, ИЭМ-2247, ИЭМ-1574 – вводили в боковые желудочки (БЖ) мозга бодрствующей мыши в дозах 0,2–0,4 мкмоль в 5 мкл за 10 мин до введения ареколина и оценивали их влияние на ареколиновый гиперкинез, регистрируя те же показатели, что и в группе контро-

ля [37]. В качестве препарата сравнения использовали неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов амантадин (раствор для инфузий), зарегистрированный в России для лечения БП и синдрома паркинсонизма. После каждого опыта у всех животных проводили верификацию попадания тестируемых веществ в БЖ мозга [38].

Статистическая обработка полученного материала. Статистическую обработку результатов проводили с помощью MS Excel 2010 и BioStat 2009. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий значений между группами определяли с помощью непараметрических критериев Краскела – Уоллиса и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены в *табл.*

В настоящей работе при изучении влияния производных ИДК на холинергические медиаторные механизмы при помощи теста с ареколиновым гиперкинезом установлено, что предварительное внутрижелудочковое введение животным исследуемых веществ приводило к значимому увеличению латентного периода (ЛП) ареколинового тремора.

При введении ИЭМ-2258 в дозе 0,1 ммоль ЛП увеличился в 2,1 раза по сравнению с показателями контрольной группы; 0,2 ммоль – в 1,7 раз, 0,3 ммоль – в 1,3 раза, 0,4 ммоль – в 1,2 раза, а 0,5 ммоль – в 1,4 раза. ЛП тремора при введении ИЭМ-2248 в дозах 0,1–0,5 ммоль увеличился в 2,7, 3,3, 1,2 и 1,4 раза соответственно. При введении ИЭМ-2247 в дозе 0,1 ммоль продолжительность ЛП тремора была больше контрольной в 1,7 раза, 0,2 ммоль – в 1,5 раза, 0,3 ммоль – в 2,1 раза, 0,4 ммоль – в 2,3 раза, 0,5 ммоль – в 2,3 раза. Введение ИЭМ-1574 в дозах 0,2–0,5 ммоль приводило к увеличению продолжительности ЛП в 1,7, 2,2, 1,6 и 1,8 раз соответственно. При введении контрольного препарата амантадина было отмечено увеличение ЛП в 1,8 раз.

Помимо удлинения ЛП, в данном тесте отмечены изменения интенсивности и продолжительности тремора на фоне введения новых лигандов NMDA по сравнению с данными, полученными у контрольных животных. По интенсивности и амплитуде тремор выражали в баллах [37]: у мышей контрольной группы средний балл тремора равнялся 3 – генерализованный мелко- или среднеамплитудный тремор всего тела. У животных в группах, получавших исследуемые соединения и препарат сравнения амантадин, отмечался тремор меньшей интенсивности (2 балла) – локальный среднеамплитудный тремор.

При изучении показателей продолжительности тремора у мышей, получавших антагонисты NMDA-рецепторов, также установлены достоверные различия с контрольными данными. На фоне применения ИЭМ-2258 в дозе 0,1 ммоль продолжительность ареколинового тремора уменьшалась в 1,9 раз по сравнению с контрольной группой, в дозе 0,2 ммоль – в 1,3 раза, 0,3 ммоль – в 1,8 раза,

● **Таблица.** Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ-2258, ИЭМ-2248, ИЭМ-2247, ИЭМ-1574) и амантадина на продолжительность ареколинового тремора и его латентного периода у мышей

● **Table.** Effect of imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives (IEM2258, IEM2248, IEM2247, IEM1574) and amantadine on the duration of arecoline tremor and its latent period in mice

Вещество	Латентный период, сек	Интенсивность тремора, баллы	Длительность тремора, сек
Контроль (ареколин)	42,2 ± 6,8	+++	277 ± 31,5
Амантадин	77,5 ± 11,3	++	112,3 ± 39,4
ИЭМ-2258			
0,1 ммоль	90 ± 16 ^а	++	148,3 ± 38,2 ^{аβ}
0,2 ммоль	71,7 ± 9,8 ^а	++	209,2 ± 26,9 ^{аβ}
0,3 ммоль	55,3 ± 18,4 ^β	+++	150,5 ± 21,7 ^{аβ}
0,4 ммоль	52,5 ± 9,7 ^а	+++	207,5 ± 25,6 ^{аβ}
0,5 ммоль	67,7 ± 15,4 ^а	+++	158,0 ± 43,2 ^{аβ}
ИЭМ-2248			
0,1 ммоль	115,7 ± 38,9 ^{аβ}	++	122,7 ± 35,3 ^а
0,2 ммоль	141,5 ± 26,9 ^{аβ}	++	119 ± 42,1 ^а
0,3 ммоль	51,3 ± 6,9 ^{аβ}	+++	145,0 ± 22,6 ^{аβ}
0,4 ммоль	61,2 ± 15,4 ^{аβ}	+++	184,2 ± 35,3 ^{аβ}
0,5 ммоль	57,7 ± 12,1 ^{аβ}	+++	234,0 ± 38,8 ^β
ИЭМ-2247			
0,1 ммоль	74 ± 10,7 ^а	++	127,7 ± 22,8 ^а
0,2 ммоль	63,2 ± 12,8 ^{аβ}	++	118,0 ± 34,5 ^а
0,3 ммоль	87,3 ± 19,1 ^а	++	108,5 ± 14,8 ^а
0,4 ммоль	99,5 ± 27,9 ^а	++	113,7 ± 30,2 ^а
0,5 ммоль	98,3 ± 25,4 ^а	++	185,0 ± 21,7 ^{аβ}
ИЭМ-1574			
0,1 ммоль	40 ± 6,6 ^β	+++	370,7 ± 17,9 ^{аβ}
0,2 ммоль	73,7 ± 6,6 ^а	++	161 ± 28,5 ^{аβ}
0,3 ммоль	93,7 ± 23,3 ^а	++	139 ± 8,2 ^{аβ}
0,4 ммоль	70 ± 8,8 ^а	++	171,3 ± 38,2 ^{аβ}
0,5 ммоль	75,2 ± 9,3 ^а	++	177,5 ± 40,3 ^{аβ}

Примечание. ^а – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, ^β – различия достоверны по сравнению с группой препарата сравнения (амантадин).

0,4 ммоль – в 1,3 раза, 0,5 ммоль – в 1,7 раза. Длительность тремора при введении ИЭМ-2248 уменьшалась в 2,2, 2,3, 1,9, 1,5 и 1,2 раза соответственно. При введении ИЭМ-2247 в исследуемых дозах также отмечалось уменьшение продолжительности тремора в 1,5–2,5 раза. На фоне применения соединения ИЭМ-1574 уменьшение длительности тремора в 1,6–2,0 раза по сравнению с контрольной группой установлено для диапазона доз

0,2–0,5 ммоль. Продолжительность тремора при введении контрольного препарата амантадина была в 2,4 раза ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, в тесте ареколинового гиперкинеза показано ингибирующее влияние производных ИДК на процессы холинергической активации.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении противопаркинсонической активности заявляемых соединений в данном исследовании установлена тенденция к увеличению ЛП тремора, однако изменение дозы соединений ИЭМ-2248, ИЭМ-2258 и ИЭМ-1574 не приводило к появлению достоверных различий с группой контроля. Вместе с этим для ИЭМ-2247 установлена прямо пропорциональная зависимость эффекта от дозы: при увеличении дозы вещества отмечалось удлинение ЛП тремора у мышей, получавших М-холиномиметик ареколин.

Такой показатель, как длительность тремора (ДТ), во всех опытных группах животных был достоверно меньше контрольных значений.

На сегодняшний день трудно сделать окончательный вывод, от чего зависят различия эффектов между изучаемыми веществами. Необходим дальнейший анализ взаимосвязи «структура – действия» в отношении заявляемых агентов и других составляющих противопаркинсонического действия данных соединений, помимо воздействия

на холинергическую трансмиссию, таких как влияние непосредственно на дофаминергическую передачу и др. Важным является тот факт, что, являясь блокаторами узнающего сайта NMDA-рецептора, исследуемые вещества рассматриваются как потенциально более безопасные NMDA-лиганды по сравнению с ранее разрабатываемыми каналоблокаторами, и при установленной эффективности имеют значимые перспективы в терапии болезни Паркинсона. Основываясь на результатах, полученных в данной работе, особенно стоит выделить соединение ИЭМ-2247, при введении которого продемонстрирована наивысшая ингибирующая активность в отношении интенсивности и длительности экспериментального тремора.

ВЫВОДЫ

В тесте активации холинергической системы (модель ареколинового тремора) показана выраженная дозозависимая противопаркинсоническая активность новых антагонистов NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса. 

Поступила / Received 16.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

- Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2464. <https://doi.org/10.3390/ijms21072464>.
- Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkman J. et al. Parkinson Disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
- Draoui A., El Hiba O., Aimrane A., El Khia A., Gamrani H. Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(7–8):543–559. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.11.002>.
- GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3).
- Jankovic J., Tan E.K. Parkinson's Disease: Etiopathogenesis and Treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>.
- Tarakad A. Clinical Rating Scales and Quantitative Assessments of Movement Disorders. *Neurol Clin.* 2020;38(2):231–254. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.12.001>.
- Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., de Bie R.M.A., Seppi K. et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248–1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>.
- Kulisevsky J., Oliveira L., Fox S.H. Update in Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):439–447. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000579>.
- Olanow C.W., Kiebert K., Leinonen M., Elmer L., Giladi N., Hauser R.A. et al. A Randomized Trial of a Low-Dose Rasagiline and Pramipexole Combination (P2B001) in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2017;32(5):783–789. <https://doi.org/10.1002/mds.26941>.
- Aradi S.D., Hauser R.A. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1339–1365. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00889-4>.
- Chou K.L., Stacy M., Simuni T., Miyasaki J., Oertel W.H., Sethi K. et al. The Spectrum of "off" in Parkinson's Disease: What Have We Learned over 40 Years? *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;51:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001>.
- Li B.D., Bi Z.Y., Liu J.F., Si W.J., Shi Q.Q., Xue L.P., Bai J. Adverse Effects Produced by Different Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease: A Mixed Treatment Comparison. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(10):827–842. <https://doi.org/10.1111/cns.12727>.
- Groc L., Choquet D. Linking Glutamate Receptor Movements and Synapse Function. *Science.* 2020;368(6496):eaay4631. <https://doi.org/10.1126/science.aay4631>.
- Haas K.T., Compans B., Letellier M., Bartol T.M., Grillo-Bosch D., Sejnowski T.J. et al. Pre-Post Synaptic Alignment through Neuroligin-1 Tunes Synaptic Transmission Efficiency. *Elife.* 2018;7:e31755. <https://doi.org/10.7554/elife.31755>.
- Tang A.H., Chen H., Li T.P., Metzbow S.R., MacGillavry H.D., Blanpied T.A. A Trans-Synaptic Nanocolumn Aligns Neurotransmitter Release to Receptors. *Nature.* 2016;536(7615):210–214. <https://doi.org/10.1038/nature19058>.
- Vanle B., Olcott W., Jimenez J., Bashmi L., Danovitch I., IsHak W.W. NMDA Antagonists for Treating the Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):117. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0162-2>.
- Vieira M., Yong X.L.H., Roche K.W., Anggono V. Regulation of NMDA Glutamate Receptor Functions by the GluN2 Subunits. *J Neurochem.* 2020;154(2):121–143. <https://doi.org/10.1111/jnc.14970>.
- Nicoll R.A., Roche K.W. Long-Term Potentiation: Peeling the Onion. *Neuropharmacology.* 2013;74:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.010>.
- Bhattacharya S., Ma Y., Dunn A.R., Bradner J.M., Scimemi A., Miller G.W. et al. NMDA Receptor Blockade Ameliorates Abnormalities of Spike Firing of Subthalamic Nucleus Neurons in a Parkinsonian Nonhuman Primate. *J Neurosci Res.* 2018;96(7):1324–1335. <https://doi.org/10.1002/jnr.24230>.
- Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K. et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):405–496. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>.

21. Hallett P.J., Standaert D.G. Rationale for and Use of NMDA Receptor Antagonists in Parkinson's Disease. *Pharmacol Ther.* 2004;102(2):155–174. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.04.001>.
22. Standaert D.G., Testa C.M., Young A.B., Penney J.B. Jr. Organization of N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Gene Expression in the Basal Ganglia of the Rat. *J Comp Neurol.* 1994;343(1):1–16. <https://doi.org/10.1002/cne.903430102>.
23. Wang R., Reddy P.H. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>.
24. Parsons M.P., Raymond L.A. Extrasynaptic NMDA Receptor Involvement in Central Nervous System Disorders. *Neuron.* 2014;82(2):279–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.030>.
25. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus Extrasynaptic NMDA Receptor Signalling: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(10):682–696. <https://doi.org/10.1038/nrn2911>.
26. Müller T., Kuhn W., Möhr J.D. Evaluating ADS5102 (Amantadine) for the Treatment of Parkinson's Disease Patients with Dyskinesia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(10):1181–1187. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612365>.
27. Muhlack S., Müsch P., Konietzka S., Woitalla D., Przuntek H., Müller T. Impact of Oral Fast Release Amantadine on Movement Performance in Patients with Parkinson's Disease. *Pharmaceutics.* 2010;2(3):313–320. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics2030313>.
28. Müller T., Kuhn W., Quack G., Przuntek H. Intravenous Application of Amantadine and Antiparkinsonian Efficacy in Parkinsonian Patients. *J Neural Transm Suppl.* 1995;46:407–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8821076/>.
29. Müller T., Kuhn W., Schulte T., Przuntek H. Intravenous Amantadine Sulphate Application Improves the Performance of Complex but not Simple Motor Tasks in Patients with Parkinson's Disease. *Neurosci Lett.* 2003;339(1):25–28. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)01462-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01462-3).
30. Rascol O., Negre-Pages L., Damier P., Delval A., Derkinderen P., Destée A., Fabbri M. et al. Utilization Patterns of Amantadine in Parkinson's Disease Patients Enrolled in the French COPARK Study. *Drugs Aging.* 2020;37(3):215–223. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00740-2>.
31. Schwab R.S., England A.C. Jr, Poskanzer D.C., Young R.R. Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *JAMA.* 1969;208(7):1168–1170. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.1969.03160070046011>.
32. Perez-Lloret S., Rascol O. Efficacy and Safety of Amantadine for the Treatment of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(8):1237–1250. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1869-1>.
33. Huot P., Johnston T.H., Koprich J.B., Fox S.H., Brotchie J.M. The Pharmacology of L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):171–222. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005678>.
34. Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Противопаркинсоническая активность новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2020;19(3):41–47. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.3.5>.
35. Szydłowska K., Tymianski M. Calcium, Ischemia and Excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2010;47(2):122–129. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2010.01.003>.
36. Миронова Ю.С., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Алифиров В.М., Ижболдина О.П., Латыпова А.В. Болезнь Паркинсона и глутаматергическая система. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(5):138–142. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811851138>.
37. Мионов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., и др. (ред.) *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
38. Ефремов О.М., Александрова И.Я., Куликов С.В., Лосев Н.А., Пиотровский Л.Б. Влияние ряда производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты на активность рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA). *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2005;68(1):7–9. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1078>.

References

1. Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2464. <https://doi.org/10.3390/ijms21072464>.
2. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkman J. et al. Parkinson Disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
3. Draoui A., El Hiba O., Aimrane A., El Khia A., Gamrani H. Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(7–8):543–559. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.11.002>.
4. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3).
5. Jankovic J., Tan E.K. Parkinson's Disease: Etiopathogenesis and Treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>.
6. Tarakad A. Clinical Rating Scales and Quantitative Assessments of Movement Disorders. *Neurol Clin.* 2020;38(2):231–254. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.12.001>.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., de Bie R.M.A., Seppi K. et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248–1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>.
8. Kulisevsky J., Oliveira L., Fox S.H. Update in Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):439–447. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000579>.
9. Olanow C.W., Kieburtz K., Leinonen M., Elmer L., Giladi N., Hauser R.A. et al. A Randomized Trial of a Low-Dose Rasagiline and Pramipexole Combination (P2B001) in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2017;32(5):783–789. <https://doi.org/10.1002/mds.26941>.
10. Aradi S.D., Hauser R.A. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1339–1365. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00889-4>.
11. Chou K.L., Stacy M., Simuni T., Miyasaki J., Oertel W.H., Sethi K. et al. The Spectrum of "off" in Parkinson's Disease: What Have We Learned over 40 Years? *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;51:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2018.02.001>.
12. Li B.D., Bi Z.Y., Liu J.F., Si W.J., Shi Q.Q., Xue L.P., Bai J. Adverse Effects Produced by Different Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease: A Mixed Treatment Comparison. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(10):827–842. <https://doi.org/10.1111/cns.12727>.
13. Groc L., Choquet D. Linking Glutamate Receptor Movements and Synapse Function. *Science.* 2020;368(6496):eaay4631. <https://doi.org/10.1126/science.aay4631>.
14. Haas K.T., Compans B., Letellier M., Bartol T.M., Grillo-Bosch D., Sejnowski T.J. et al. Pre-Post Synaptic Alignment through Neurologin-1 Tunes Synaptic Transmission Efficiency. *Elife.* 2018;7:e31755. <https://doi.org/10.7554/eLife.31755>.
15. Tang A.H., Chen H., Li T.P., Metzbow S.R., MacGillavry H.D., Blanpied T.A. A Trans-Synaptic Nanocolumn Aligns Neurotransmitter Release to Receptors. *Nature.* 2016;536(7615):210–214. <https://doi.org/10.1038/nature19058>.
16. Vanle B., Olcott W., Jimenez J., Bashmi I., Danovitch I., IsHak W.W. NMDA Antagonists for Treating the Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):117. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0162-2>.
17. Vieira M., Yong X.L.H., Roche K.W., Anggono V. Regulation of NMDA Glutamate Receptor Functions by the GluN2 Subunits. *J Neurochem.* 2020;154(2):121–143. <https://doi.org/10.1111/jnc.14970>.
18. Nicoll R.A., Roche K.W. Long-Term Potentiation: Peeling the Onion. *Neuropharmacology.* 2013;74:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.010>.
19. Bhattacharya S., Ma Y., Dunn A.R., Bradner J.M., Scimemi A., Miller G.W. et al. NMDA Receptor Blockade Ameliorates Abnormalities of Spike Firing of Subthalamic Nucleus Neurons in a Parkinsonian Nonhuman Primate. *J Neurosci Res.* 2018;96(7):1324–1335. <https://doi.org/10.1002/jnr.24230>.
20. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K. et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):405–496. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>.
21. Hallett P.J., Standaert D.G. Rationale for and Use of NMDA Receptor Antagonists in Parkinson's Disease. *Pharmacol Ther.* 2004;102(2):155–174. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.04.001>.
22. Standaert D.G., Testa C.M., Young A.B., Penney J.B. Jr. Organization of N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Gene Expression in the Basal Ganglia of the Rat. *J Comp Neurol.* 1994;343(1):1–16. <https://doi.org/10.1002/cne.903430102>.
23. Wang R., Reddy P.H. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>.
24. Parsons M.P., Raymond L.A. Extrasynaptic NMDA Receptor Involvement in Central Nervous System Disorders. *Neuron.* 2014;82(2):279–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.030>.
25. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus Extrasynaptic NMDA Receptor Signalling: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(10):682–696. <https://doi.org/10.1038/nrn2911>.

26. Müller T., Kuhn W., Möhr J.D. Evaluating ADS5102 (Amantadine) for the Treatment of Parkinson's Disease Patients with Dyskinesia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(10):1181–1187. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612365>.
27. Muhlack S., Müsch P., Konietzka S., Woitalla D., Przuntek H., Müller T. Impact of Oral Fast Release Amantadine on Movement Performance in Patients with Parkinson's Disease. *Pharmaceutics.* 2010;2(3):313–320. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics2030313>.
28. Müller T., Kuhn W., Quack G., Przuntek H. Intravenous Application of Amantadine and Antiparkinsonian Efficacy in Parkinsonian Patients. *J Neural Transm Suppl.* 1995;46:407–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8821076/>.
29. Müller T., Kuhn W., Schulte T., Przuntek H. Intravenous Amantadine Sulphate Application Improves the Performance of Complex but not Simple Motor Tasks in Patients with Parkinson's Disease. *Neurosci Lett.* 2003;339(1):25–28. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)01462-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01462-3).
30. Rascol O., Negre-Pages L., Damier P., Delval A., Derkinderen P., Destée A., Fabbri M. et al. Utilization Patterns of Amantadine in Parkinson's Disease Patients Enrolled in the French COPARK Study. *Drugs Aging.* 2020;37(3):215–223. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00740-2>.
31. Schwab R.S., England A.C. Jr, Poskanzer D.C., Young R.R. Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *JAMA.* 1969;208(7):1168–1170. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.1969.03160070046011>.
32. Perez-Lloret S., Rascol O. Efficacy and Safety of Amantadine for the Treatment of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(8):1237–1250. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1869-1>.
33. Huot P., Johnston T.H., Koprich J.B., Fox S.H., Brotchie J.M. The Pharmacology of L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):171–222. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005678>.
34. Iakovleva E.E., Brusina M.A., Bychkov E.R., Piotrovsky L.B., Shabanov P.D. Antiparkinsonian Activity of New Ligands of the Glutamate NMDA-Receptor Complex – Imidazole-4,5-Dicarboxylic Acid Derivatives. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2020;19(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.3.5>.
35. Szydłowska K., Tymianski M. Calcium, Ischemia and Excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2010;47(2):122–129. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2010.01.003>.
36. Mironova Yu.S., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Alifirova V.M., Izboldina O.P., Latypova A.V. Parkinson's Disease and the Glutamatergic System. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(5):138–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811851138>.
37. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasiliev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepakhin V.K., et al. (eds.). *Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Drugs.* Part 1. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.).
38. Efremov O.M., Aleksandrova I.Ya., Kulikov S.V., Losev N.A., Piotrovsky L.B. Effect of a Number of Imidazole-4,5-Dicarboxylic Acid Derivatives on the Activity of N-M ethyl-D-Aspartic Acid (NMDA) Receptors. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2005;68(1):7–9. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1078>.

Информация об авторах:

Дергачев Владимир Дмитриевич, аспирант отдела нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-3098-1060; archegurrez@yandex.com

Яковлева Екатерина Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; ассистент кафедры фармакологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-0270-0217; eeiakovleva@mail.ru

Брусина Мария Александровна, к.х.н., младший научный сотрудник лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-8433-120X; mashasemen@gmail.com

Бычков Евгений Рудольфович, к.м.н., заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; преподаватель кафедры фармакологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8911-6805; bychkov@mail.ru

Пiotровский Левон Борисович, д.б.н., заведующий лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-8679-1365; levon-piotrovsky@yandex.ru

Шабанов Петр Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; заведующий кафедрой фармакологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1464-1127; pdshabanov@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir D. Dergachev, Postgraduate Student of the Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0002-3098-1060; archegurrez@yandex.com

Ekatereina E. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicines, Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; Assistant of the Department of Pharmacology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0270-0217; eeiakovleva@mail.ru

Mariia A. Brusina, Cand. Sci. (Chem.), Junior Researcher, Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Medicinal Substances, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-8433-120X; mashasemen@gmail.com

Evgenii R. Bychkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicines, Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; Lecturer of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8911-6805; bychkov@mail.ru

Levon B. Piotrovskiy, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Medicinal Substances, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-8679-1365; levon-piotrovsky@yandex.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; Head of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; pdshabanov@mail.ru

Флеш-мониторинг глюкозы при гестационном сахарном диабете: возможности оценки вариабельности гликемии

Ф.О. Ушанова✉, ORCID: 0000-0001-5512-6899, fati_2526@mail.ru

Т.Ю. Демидова, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com

М.Я. Измайлова, ORCID: 0000-0002-1385-0245, maremizm@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Мониторинг уровня глюкозы в крови играет решающую роль в поддержании гликемического контроля у женщин с ГСД и в снижении неблагоприятных исходов для матери и плода. Одним из инструментов, который может помочь достичь оптимального гликемического контроля во время беременности, является непрерывный мониторинг глюкозы, расширяющий возможности для врачей в оценке особенностей суточной вариабельности гликемии.

Цель. Сравнить двухнедельные гликемические профили и гликемическую вариабельность у беременных с ГСД и у здоровых беременных с использованием системы флеш-мониторинга гликемии FreeStyle Libre.

Материалы и методы. Проведен анализ гликемического профиля 49 беременных женщин в возрасте $33,2 \pm 6,1$ лет. Средний срок беременности включенных в исследование женщин составил $12,6 \pm 6,4$ нед. Беременные были распределены на 2 группы: 37 беременных женщин с ГСД и 12 здоровых беременных. В каждой группе проводился двухнедельный мониторинг профиля глюкозы с использованием системы непрерывного мониторингирования FreeStyle Libre. Статистический анализ проводился с использованием Microsoft Office Excel 2016, программ STATISTICA 10 (разработчик – StatSoft.Inc), EasyGV, версия 9.

Результаты. Средний уровень гликемии в группах составил $4,724 \pm 0,37$ ммоль/л vs $4,24 \pm 0,34$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Сравнительный анализ параметров ГВ в группах беременных с ГСД и без ГСД: SD – $0,908$ vs $0,7213$ ($p < 0,05$); LI – $1,5$ vs $0,8$ ($p < 0,05$); HBGI – $0,503$ vs $0,42$ ($p < 0,05$); J-index – $10,343$ vs $7,9870$ ($p < 0,001$); MOOD – $0,956$ vs $0,7992$ ($p < 0,05$); MAGE – $2,326$ vs $1,8042$ ($p < 0,05$); ADDR – $2,216$ vs $0,4210$ ($p < 0,05$); MAG – $4,612$ vs $2,6163$ ($p < 0,001$) соответственно. Индекс CONGA не продемонстрировал статистически достоверной разницы в обеих группах: $3,95$ vs $3,7$ ($p = 0,5$).

Выводы. Флеш-мониторинг гликемии может быть использовано для получения более подробной информации о гликемическом профиле, особенно при трудностях в оценке степени компенсации ГСД. Непрерывный мониторинг глюкозы может облегчить оптимизацию гликемического контроля и служить основой при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: freestyle libre, диабет, беременность, гипергликемия, гликемическая вариабельность, непрерывное мониторирование гликемии

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Флеш-мониторинг глюкозы при гестационном сахарном диабете: возможности оценки вариабельности гликемии. *Медицинский совет*. 2021;(12):414–419. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-414-419>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: possibilities for assessing glycemic variability

Fatima O. Ushanova✉, ORCID: 0000-0001-5512-6899, fati_2526@mail.ru

Tatiana Yu. Demidova, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova, ORCID: 0000-0002-1385-0245, maremizm@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Blood glucose monitoring is critical in maintaining glycemic control in women with GDM and in reducing adverse maternal and fetal outcomes. One of the tools that can help achieve optimal glycemic control during pregnancy is continuous glucose monitoring, which empowers clinicians to assess the characteristics of daily glycemic variability.

The aim. Compare biweekly glycemic profiles and glycemic variability in pregnant women with GDM and in healthy pregnant women using the FreeStyle Libre flash glycemic monitoring system.

Materials and methods. Analysis of the glycemic profile of 49 pregnant women aged 33.2 ± 6.1 years. The average gestational age of the women included in the study was 12.6 ± 6.4 weeks. Pregnant women were divided into 2 groups: 37 pregnant women with GDM and 12 healthy pregnant women. Each group underwent two-week glucose profile monitoring using the FreeStyle Libre continuous monitoring system. Statistical analysis was carried out using Microsoft Office Excel 2016, STATISTICA 10 programs (developed by StatSoft.Inc), EasyGV, version 9.

Results. The average glycemic level in the groups was 4.724 ± 0.37 mmol/L vs 4.24 ± 0.34 mmol/L, respectively ($p < 0.001$). Comparative analysis of GV parameters in groups of pregnant women with and without GDM: SD – 0.908 vs 0.7213 ($p < 0.05$); LI – 1.5 vs 0.8 ($p < 0.05$); HBGI – 0.503 vs 0.42 ($p < 0.05$); J-index – 10.343 vs 7.9870 ($p < 0.001$); MOOD – 0.956 vs 0.7992 ($p < 0.05$); MAGE – 2.326 vs 1.8042 ($p < 0.05$); ADDR – 2.216 vs 0.4210 ($p < 0.05$); MAG – 4.612 vs 2.6163 ($p < 0.001$), respectively. The CONGA index did not show a statistically significant difference in both groups: 3.95 vs 3.7 ($p = 0.5$).

Conclusions. Flash-glycemic monitoring can be used to obtain more detailed information about the glycemic profile, especially when it is difficult to assess the degree of GDM compensation. Continuous glucose monitoring can facilitate the optimization of glycemic control and provide a basis for treatment decisions.

Key words: diabetes and pregnancy, hyperglycemia, glycemic variability, continuous glycemic monitoring

For citation: Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya. Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: possibilities for assessing glycemic variability. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):414–419. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-414-419>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – одно из самых распространенных нарушений обмена веществ в период беременности. Важность контроля ГСД для клинической практики и общественного здравоохранения широко обсуждается ввиду растущей заболеваемости, увеличения числа неблагоприятных исходов беременности при данной патологии и, соответственно, негативных экономических последствий для системы здравоохранения [1]. На сегодняшний день все еще отсутствуют эффективные стратегии профилактики в этой области, сохраняются разногласия относительно диагностики и методов контроля гестационной формы диабета. Проведенные за последние десятилетия исследования продемонстрировали, что гипергликемия во время беременности, даже достаточно умеренная, связана с различными гестационными осложнениями, включая макросомию и неонатальную гиперинсулинемию, а также с повышенным отсроченным риском развития ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа в более позднем возрасте [2–5]. Кроме того, было показано, что, несмотря на относительно молодой возраст, женщины с ГСД имеют повышенный риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий в период от нескольких лет до нескольких десятилетий после родов [6].

В снижении перинатальных негативных последствий и улучшении послеродовых исходов важную роль играет ранняя диагностика и тщательный контроль ГСД [7]. При этом специфические особенности углеводного метаболизма и изменение чувствительности тканей к инсулину во время беременности значительно усложняют управление гликемией в этот период. Ведущую роль в контроле гестационных углеводных нарушений играет частый мониторинг гликемии, что, с одной стороны, в некоторой степени ухудшает качество жизни беременных женщин и, следовательно, может быть причиной более низкой приверженности беременных лечению, а с другой стороны, может быть недостаточно эффективным инструментом из-за выраженной лабильности гликемии на разных сроках гестации, т. к. возможно упущение из внимания скрытых периодов дисгликемии. В последнее время все

больше внимания в вопросе развития диабетических осложнений уделяется оценке гликемической вариабельности (ГВ) как значимого фактора риска развития этих осложнений. В связи с этим одним из инструментов, который может помочь достичь оптимального контроля гликемии во время беременности, в т. ч. и посредством вычисления параметров ГВ, является непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ). Ряд исследований продемонстрировали важную роль НМГ у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена [8, 9], однако вклад НМГ в контроль ранних углеводных нарушений, в т. ч. ГСД, остается открытым. По сравнению с обычным усиленным мониторингом гликемии, определяемым как 4–7 измерения уровня глюкозы в крови за сутки с помощью глюкометра, НМГ обеспечивает гораздо большее понимание гликемической кривой в течение дня [10]. НМГ дает развернутую информацию о характере, тенденциях и колебаниях глюкозы, может помочь выявить и предотвратить нежелательные периоды гипо- и гипергликемии [11]. Кроме того, НМГ дает пациентам визуальную обратную связь о влиянии на глюкозу крови таких факторов, как диета, физические упражнения и инсулинотерапия, что может быть использовано в качестве мощного образовательного инструмента [12]. Следовательно, подробные данные о характере и продолжительности колебаний уровня глюкозы, особенно в ночное время и после еды, дают уникальное представление о ежедневном контроле гликемии, что особенно важно в период физиологических изменений во время беременности.

Тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и поддержание его в целевом диапазоне, несомненно, играет важную роль в отношении предотвращения осложнений со стороны матери и плода. Однако жесткий гликемический контроль может сопровождаться увеличением частоты гипогликемических событий, что также может поставить под угрозу здоровье как матери, так и плода. С этой точки зрения роль ГВ также активно обсуждается в отношении рисков развития диабетических осложнений во время беременности. Так, Dalfrà et al. продемонстрировали взаимосвязь между ГВ и количеством врожденных пороков развития плода и перинатальных осложнений [13]. Таким образом, выраженная ГВ может приводить к более пагубным последствиям, чем устойчивая

хроническая гипергликемия в отношении развития диабетических осложнений. Сложным вопросом для специалистов различного уровня остается методика оценки ГВ. Было предложено множество различных индексов, однако в настоящее время «золотого стандарта» для универсального определения рисков углеводных нарушений, в т. ч. во время беременности, все еще нет [10]. А принимая во внимание тот факт, что целевые уровни гликемии в период беременности отличаются от целевых уровней пациентов с СД, вопрос дальнейшего изучения возможностей мониторинга гликемии и оценки ГВ при ГСД становится еще более актуальным. Таким образом, требуется совершенствование знаний и навыков оценки вариабельности гликемии у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена, заключающееся, возможно, в разработке новых индексов для оценки ГВ у женщин, в т. ч. с ГСД, либо в установлении определенных референсных значений имеющихся индексов для данной когорты. НМГ может проводиться в «слепом» режиме, в режиме реального времени и путем периодического сканирования (флеш-мониторинг). В отличие от приборов для НМГ, при использовании устройств для флеш-мониторинга гликемии не требуется калибровка глюкометром благодаря технологии, позволяющей производить заводскую калибровку, что исключает необходимость проколов пальцев, необходимых для измерения уровня глюкозы в крови.

Учитывая немногочисленность исследовательских работ, посвященных вопросам приемлемости, целесообразности и безопасности использования флеш-мониторинга глюкозы в группе гестационных нарушений углеводного обмена, целью нашей работы стало сравнение двухнедельных гликемических профилей и вариабельности глюкозы у здоровых беременных и беременных с ГСД с использованием системы флеш-монитора FreeStyle Libre.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая продолжительность исследования составила 14 дней. В исследование было включено 49 беременных женщин в возрасте $33,2 \pm 6,1$ лет. Средний срок беременности составил $12,6 \pm 6,4$ нед. гестации. Для сравнительного анализа беременные были разделены на 2 группы: женщины с ГСД (группа 1) и здоровые беременные женщины (группа 2). Диагноз «ГСД» был выставлен в соответствии с критериями федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [14]:

- 1) глюкоза в венозной плазме натощак $\geq 5,1$ и $< 7,0$ ммоль/л
- 2) глюкоза в венозной плазме через 1 ч $\geq 10,0$ ммоль/л или
- 3) глюкоза в венозной плазме через 2 ч $\geq 8,5$ и $< 11,1$ ммоль/л.

Всем женщинам в группе ГСД была оказана стандартная помощь в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД. После постановки диагноза «ГСД» была рекомендована диетотера-

пия. Лечение инсулином проводилось, если уровень глюкозы превышал 5,1 ммоль/л или 7,0 ммоль/л через час после еды при отсутствии достижения целевых показателей гликемии в течение 2 нед. диетотерапии. Для оценки гликемического профиля использовалось флеш-мониторирование FreeStyle Libre (компания Эббот). Система состоит из одноразового подкожного датчика глюкозы, который устанавливается на заднюю поверхность плеча и сканера (ридера), считывающего данные с сенсора при его сканировании.

Критериями не включения в исследование были: наличие сахарного диабета в анамнезе или манифестный СД, многоплодная беременность, беременность, индуцированная методами ВРТ, а также наличие тяжелой сопутствующей соматической и акушерской патологии беременных.

В качестве параметров количественной оценки ГВ на сегодняшний день подробно описаны несколько различных показателей и индексов. В данном исследовании в качестве основных показателей мы рассматривали: MAGE (Mean Average of Glucose Excursions) – средняя амплитуда отклонения глюкозы, включая исключительно изменения более чем на 1 стандартное отклонение в гликемических значениях; стандартное отклонение (SD); CONGA (continuous overlapping net glycemic action) – индекс длительного повышения гликемии [15]; LI – индекс лабильности гликемии [16]; индекс J (индикатор качества контроля гликемии) [17]; индексы риска гипогликемии и гипергликемии (LBGI, HBGI) [18]; среднее значение суточных различий гликемии (MODD) [19]; среднее суммарное значение рисков (ADRR) [20]; MAG – отражает скорость изменения уровня глюкозы.

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программ STATISTICA 10 (разработчик – StatSoft.Inc), EasyGV, версия 9 (калькулятор разработан исследовательской группой Оксфордского университета (Великобритания), находится в свободном доступе). Значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд рандомизированных и контролируемых клинических исследований показали, что НМГ превосходит традиционный частый мониторинг глюкозы в крови с точки зрения улучшения метаболического контроля и снижения риска различных неблагоприятных исходов, в т. ч. макросомии, при беременности, осложненной ГСД. При этом если вклад ГВ в развитие осложнений при СД 1-го и 2-го типов на сегодняшний день уже не вызывает сомнений, наличие лишь ограниченного количества исследований, в которых оценивались возможности применения НМГ при ГСД, ставит под сомнение целесообразность и обоснованность оценки ГВ в этой группе.

По результатам проведенного нами исследования показатели гликемии были, как и ожидалось, достоверно выше в группе беременных женщин с ГСД по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена,

но в пределах целевого диапазона. Средний уровень гликемии в группах составил $4,724 \pm 0,37$ ммоль/л vs $4,24 \pm 0,34$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

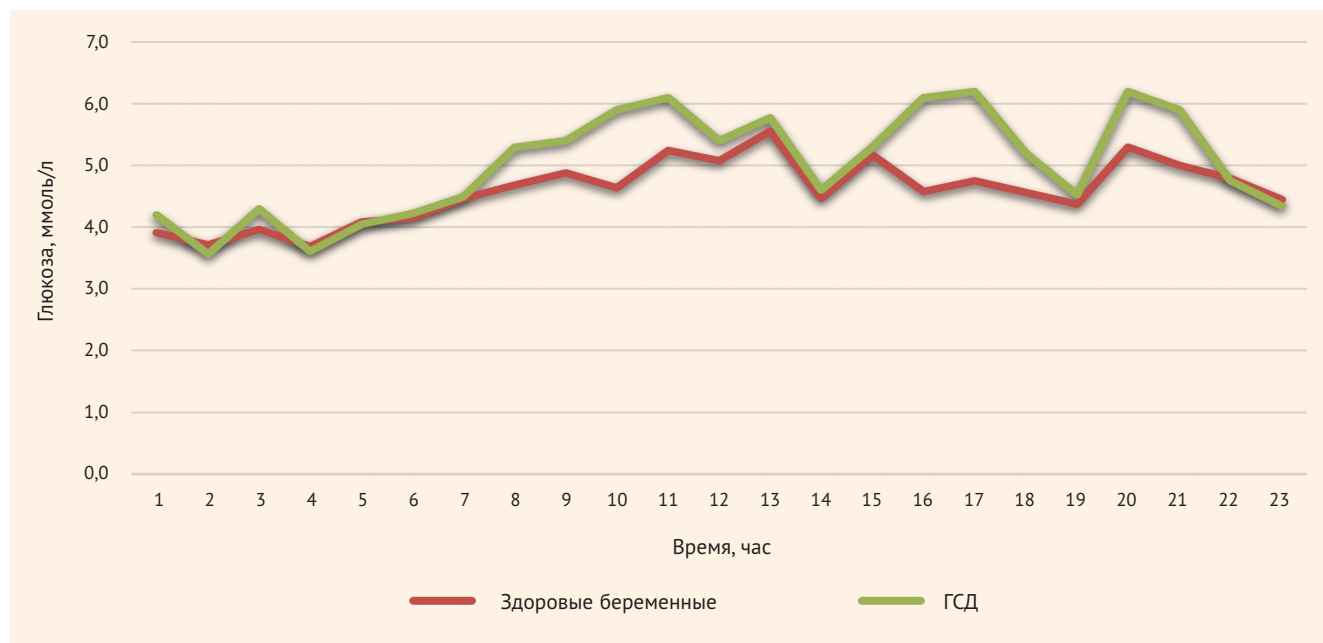
При этом стоит отметить, что по данным традиционного самоконтроля гликемии с помощью глюкометра у беременных женщин с ГСД показатели глюкозы были преимущественно в пределах целевого диапазона, что подчеркивало необходимость сравнительной оценки именно параметров ГВ в данных группах. Получены данные, что, несмотря на относительно хороший гликемический контроль по данным глюкометрии, ретроспектив-

ный анализ показателей флеш-мониторирования гликемии продемонстрировал, что значения глюкозы крови за пределами целевого диапазона встречались достаточно часто (рис. 2).

В том числе отдельно определена доля беременных женщин с ГСД с постпрандиальной гипергликемией: уровень глюкозы, превышающий 7,0 ммоль через 1 ч после еды, был зафиксирован у 43,2% за весь период наблюдения (рис. 3). Это подчеркивает значимость НМГ в управлении гликемией при ГСД и, возможно, в профилактике развития его осложнений.

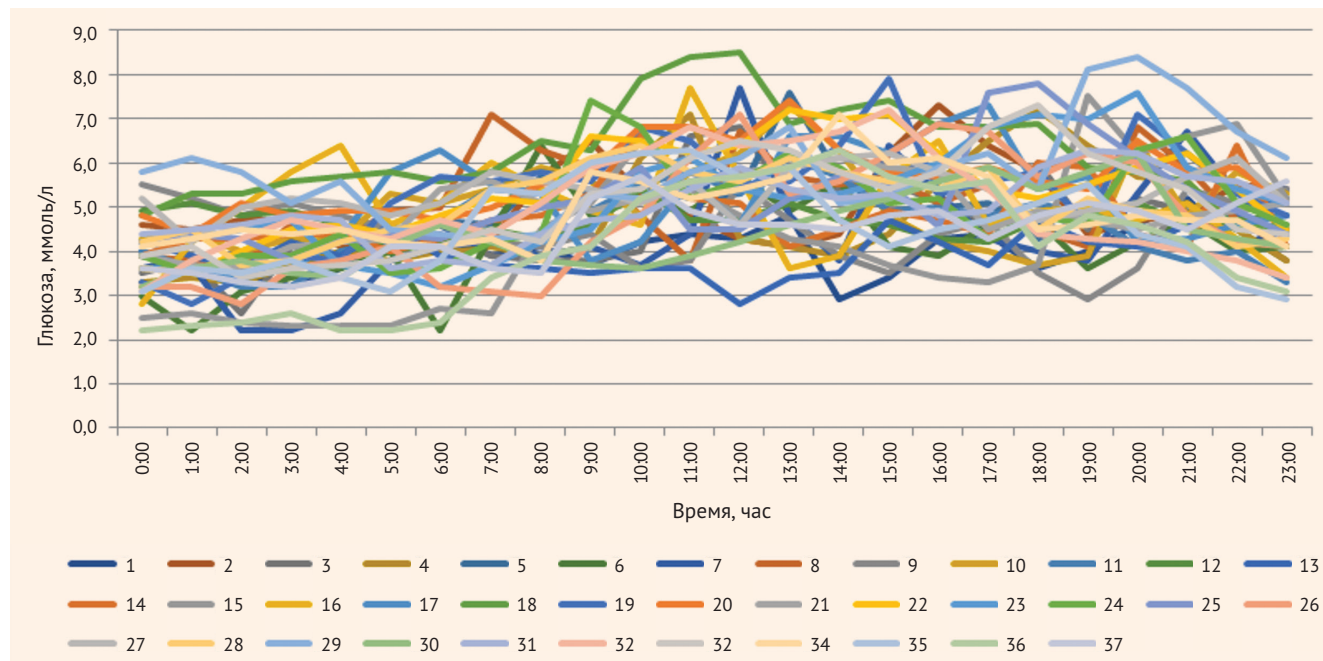
● **Рисунок 1.** Сравнительный анализ средней гликемии между группами

● **Figure 1.** Comparative analysis of average glycemia levels between the groups



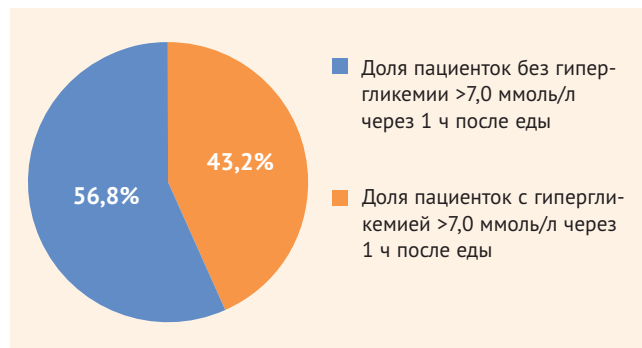
● **Рисунок 2.** Индивидуальные гликемические профили беременных с ГСД (n = 37)

● **Figure 2.** Individual glycemic profiles of pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) (n = 37)



● **Рисунок 3.** Доля пациенток с зафиксированным уровнем гликемии $>7,0$ ммоль/л через 1 ч после еды

● **Figure 3.** Percentage of patients with a historic glycemia level > 7.0 mmol/L 1 hour after meals



При оценке ГВ также были получены в большинстве своем ожидаемые результаты. Так, в частности, индекс MAGE был достоверно выше в группе женщин с ГСД по сравнению с здоровыми беременными (2,326 vs 1,8042 соответственно) ($p < 0,05$). В фундаментальном исследовании последствий гипергликемии у беременных женщин с ГСД HAPO (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) [21] было выявлено, что параметр MAGE (средняя амплитуда колебаний глюкозы) может являться маркером прогнозирования преэклампсии, макросомии, неонатальной гипогликемии и комбинированного неонатального исхода.

Из этого следует, что использование НМГ и, соответственно, уменьшение выраженности ГВ может играть важную роль в снижении рисков развития неонатальных осложнений. Сравнительный анализ других параметров ГВ также подтвердил достоверную разницу в группе беременных с ГСД и здоровых беременных (табл.). В качестве индекса для более точного измерения внутрисуточной изменчивости глюкозы McDonnell

et al. [15] предложили непрерывное перекрывающееся чистое гликемическое действие (CONGA). При нестабильном контроле уровня глюкозы в крови индекс CONGA демонстрирует более высокое значение, а низкое значение CONGA отражает стабильный контроль уровня гликемии. По результатам проведенной работы индекс CONGA, характеризующий длительность повышения гликемии, был выше в группе ГСД, однако разница в двух группах не была достоверно значимой. Обращает на себя внимание также маркер среднесуточного диапазона риска (ADRR), одинаково чувствительный к гипогликемии и гипергликемии [20]. Значение ADRR – это гликемические данные, преобразованные в соответствующее значение риска возникновения гипергликемии и гипогликемии. Более высокий показатель ADRR в группе беременных с ГСД подтверждает, что случаи гипергликемии и гипогликемии были более выражены именно в этой группе.

Таким образом, выявленные значимые различия в подавляющем большинстве параметров вариабельности глюкозы у беременных женщин с ГСД, даже удовлетворительно компенсированным по данным глюкометрии, подчеркивает значимость применения НМГ в данной группе пациентов. Из вышеуказанного следует, что использование НМГ в некоторой степени может служить эффективным инструментом на пути к улучшению исходов беременности при ГСД. В то же время требуются дальнейшие более масштабные исследования в этом направлении, в т. ч. направленные на изучение и разработку новых критериев оценки вариабельности гликемических и целевых значений параметров ГВ при гестационных нарушениях углеводного обмена. Кроме того, обосновано продолжение данной работы с целью оценки непосредственного вклада параметров ГВ в развитие осложнений и неблагоприятных исходов беременности при ГСД.

● **Таблица.** Сравнительный анализ средних значений параметров ВГ в исследуемых группах

● **Table.** Comparative analysis of average values of glycemic variability (GV) parameters in the study groups

Коэффициент ВГ	Группа пациентов		N (для общей популяции)	P
	ГСД	Здоровые беременные		
SD, ммоль/л	0,908	0,7213	0–3,0	$<0,05$
CONGA	3,95	3,7	3,6–5,5	0,5
LI	1,5	0,8	0–4,7	$<0,05$
J-index	10,343	7,987	4,7–23,6	$<0,001$
HBGI	0,503	0,42	0–7,7	$<0,05$
LBGI	4,929	7,083	0–4,6	$<0,05$
MOOD	0,956	0,7992	0–3,5	$<0,05$
MAGE			0–2,8	$<0,05$
ADRR	2,216	0,421	0–8,7	$<0,05$
MAG	4,612	2,6163		$<0,001$
M-value	8,214	13,548		$<0,05$

ВЫВОДЫ

Непрерывный мониторинг глюкозы позволяет выявить скрытые эпизоды гипергликемии или гипогликемии, которые не распознаются периодическим мониторингом уровня глюкозы в крови, и, соответственно, может способствовать более адекватному и эффективному определению терапевтической тактики. В данном исследовании, несмотря на хороший гликемический

контроль по данным глюкометрии, ГВ была более выраженной у пациенток с ГСД по сравнению с группой сравнения. Для оценки клинического значения ГВ и флеш-мониторинга гликемии необходимо дальнейшее проспективное наблюдение для оценки исходов у матери и новорожденного при ГСД.



Поступила / Received 02.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2021

Принята в печать / Accepted 05.07.2021

Список литературы / References

1. Sacks D.A., Hadden D.R., Maresh M., Deerochanawong C., Dyer A.R., Metzger B.E. et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526–528. <https://doi.org/10.2337/dc11-1641>.
2. Hedderston M.M., Ferrara A., Sacks D.A. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2003;102(4):850–856. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00661-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00661-6).
3. Rayanagoudar G., Hashi A.A., Zamora J., Khan K.S., Hitman G.A., Thangaratnam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*. 2016;59(7):1403–1411. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3927-2>.
4. Lowe W.L.Jr., Scholtens D.M., Kuang A., Linder B., Lawrence J.M., Leibel Y. et al. HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372–380. <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>.
5. Wei Q., Sun Z., Yang Y., Yu H., Ding H., Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial. *Sci Rep*. 2016;27(6):19920. <https://doi.org/10.1038/srep19920>.
6. Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;145:193–199. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.008>.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(5). Режим доступа: <https://diabetmed.net/wp-content/uploads/2019/12/12211-29550-6-PB.pdf>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(5). (In Russ.) Available at: <https://diabetmed.net/wp-content/uploads/2019/12/12211-29550-6-PB.pdf>.
8. Murphy H.R., Rayman G., Lewis K., Kelly S., Johal B., Duffield K. et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a1680. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1680>.
9. Thorsell A., Gordon M., Jovanovic L. Continuous glucose monitoring: a stepping stone in the journey towards a cure for diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(1):15–25. <https://doi.org/10.1080/14767050310001650671>.
10. Klonoff D.C. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231–1239. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1231>.
11. De Block C., Manuel-y-Keenoy B., Van Gaal L. A review of current evidence with continuous glucose monitoring in patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(4):718–727. <https://doi.org/10.1177/193229680800200426>.
12. Murphy H.R., Rayman G., Duffield K., Lewis K.S., Kelly S., Johal B. et al. Changes in the Glycemic Profiles of Women With Type 1 and Type 2 Diabetes During Pregnancy. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2785–2791. <https://doi.org/10.2337/dc07-0500>.
13. Dalfrà M.G., Chillemi N.C., Di Cianni G., Mello G., Lencioni C., Biagioni S. et al. Glucose Fluctuations during Gestation: An Additional Tool for Monitoring Pregnancy Complicated by Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:279021. <https://doi.org/10.1155/2013/279021>.
14. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. *Сахарный диабет*. 2012;15(4):4–10. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/5531>. Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2012;15(4):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/5531>.
15. McDonnell C.M., Donath S.M., Vidmar S.I., Werther G.A., Cameron F.J. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(2):253–263. <https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.253>.
16. Ryan E.A., Shandro T., Green K., Paty B.W., Senior P.A., Bigam D. et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes*. 2004;53(4):955–962. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.955>.
17. Wójcicki J.M. "J"-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. *Horm Metab Res*. 1995;27(1):41–42. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979906>.
18. Rodbard D. A semilogarithmic scale for glucose provides a balanced view of hyperglycemia and hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(6):1395–1401. <https://doi.org/10.1177/193229680900300620>.
19. Molnar G.D., Taylor W.F., Ho M.M. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia*. 1972;8(5):342–348. <https://doi.org/10.1007/BF01218495>.
20. Kovatchev B.P., Otto E., Cox D., Gonder-Frederick L., Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2433–2438. <https://doi.org/10.2337/dc06-1085>.
21. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U., Coustan D.R. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.

Информация об авторах:

Ушанова Фатима Омариевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; fati_2526@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Измайлова Марьям Ярагиевна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maremizm@gmail.com

Information about the authors:

Fatima O. Ushanova, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; fati_2526@mail.ru

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova, Medical Resident of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com

Амбулаторное ведение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

В.С. Прокопович, ORCID: 0000-0002-9372-3018, prokopovichvlad@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР) встречается реже, чем поясничные скелетно-мышечные боли, но имеет более плохой прогноз и чаще сопровождается длительной инвалидностью. Большинство пациентов с ДПКР могут эффективно лечиться в условиях поликлиники, однако неясно, насколько в реальной амбулаторной практике используются эффективные консервативные методы терапии ДПКР.

Цель. Проанализировать амбулаторное ведение пациентов с ДПКР, которые прошли хирургическое лечение (поясничную микродискэктомию) в связи с неэффективностью консервативной терапии.

Материалы и методы. 90 пациентов (мужчины – 33, женщины – 57, средний возраст – $59,78 \pm 12$ лет) перенесли хирургическое лечение (микродискэктомию) в связи с неэффективностью консервативного ведения ДПКР. Длительность заболевания до операции колебалась от 2 до 14 нед. и составила в среднем 6 ± 3 нед.

Результаты. Пациенты не были информированы о благоприятном течении ДПКР, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска, а также целесообразности сохранять все виды активности, избегать длительного постельного режима. Только половине пациентов проводилась лечебная гимнастика. В качестве обезболивания 94,4% пациентов получали нестероидные противовоспалительные средства, 92,2% – миорелаксанты, 79,8% – комплекс витаминов группы В, при этом не использовались эпидуральные блокады с анестетиками и кортикостероидами. Относительно широко применялись неэффективные методы терапии ДПКР: паравerteбральные блокады анальгетиками (42,2%), внутривенное капельное введение актовегина и (или) пентоксифиллина (26,7%), магнитотерапия и (или) лазеротерапия (36,7%).

Выводы. В амбулаторной практике пациенты с ДПКР не получают эффективное консервативное лечение, что может быть причиной относительно раннего (через 6 нед.) направления на хирургическое лечение. Врачи поликлиники плохо информированы об эффективных консервативных методах терапии ДПКР.

Ключевые слова: грыжи межпозвоночного диска, магнитно-резонансная томография позвоночника, нестероидные противовоспалительные средства, комплекс витаминов группы В, эпидуральное введение анестетиков и кортикостероидов, противоэпилептические средства, лечебная гимнастика, миорелаксанты

Для цитирования: Прокопович В.С. Амбулаторное ведение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией. *Медицинский совет*. 2021;(12):420–425. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-420-425>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Outpatient management of patients with discogenic lumbosacral radiculopathy

Vladislav S. Prokopovich, ORCID: 0000-0002-9372-3018, prokopovichvlad@yandex.ru

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

Abstract

Discogenic lumbosacral radiculopathy (DLSR) is less common than lumbar musculoskeletal pains, but has a worse forecast and is more often accompanied by a long disabilities. Most patients with DLSR can effectively be treated under polyclinic conditions, but it is not clear how effective conservative methods of DLSR therapy are used in real outpatient practice. This study was carried out in order to analyze the outpatient maintenance of patients with DLSR, which were surgical treatment (lumbar microdiscectomy) due to the ineffectiveness of conservative therapy.

Materials and methods. 90 patients (33 men, 57 women, average age – 59.78 ± 12) years suffered surgical treatment (microdiscectomy) due to the ineffectiveness of conservative DLSR. The duration of the disease to operation ranged from 2 to 14 weeks and was an average of 6 ± 3 weeks.

Results. Patients were not informed about the favorable course of the DLSR, the possibilities of natural (without surgical intervention) of the regression of the disk hernia, as well as expediency to maintain all types of activity, avoid a long bed mode. Only half of the patients were conducted by therapeutic gymnastics. 94.4% of patients received non-steroidal anti-inflammatory funds, 92.2% – muscle relaxant, 79.8% – a complex of vitamins of group B, and epidural blockade with anesthetics and corticosteroids were not used. Relatively widely used ineffective methods of therapy of the DLSR: paravertebral blockade of analgesics (42.2%), intravenous drip administration of actovegin and/or pentoxifylline (26.7%), magnetotherapy and/or laser and therapy (36.7%).

Conclusion. In an outpatient practice, patients with DLSR do not receive effective conservative treatment, which may be a reason for the early (after 6 weeks) directions for surgical treatment. Polyclinic doctors are poorly informed about the effective conservative methods of DLSR therapy.

Key words: discogenic lumbosacral radiculopathy, the hernia of the intervertebral disk, magnetic resonance tomography of the spine, non-steroidal anti-inflammatory agents, a complex of vitamins of group B, epidural administration of anesthetics and corticosteroids, anti-epileptic agents, medical gymnastics, muscle relaxants

For citation: Prokopovich V.S. Outpatient management of patients with discogenic lumbosacral radiculopathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):420–425. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-420-425>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР) составляет 1–5% всех случаев болей в нижней части спины [1–4], которые занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [5]. ДПКР преобладает в возрасте 45–64 лет, она чаще встречается у мужчин, чем у женщин [2, 3].

ДПКР имеет благоприятное течение, в большинстве случаев улучшение состояния отмечается в течение 6–8 нед. [1–4], однако у 15–40% пациентов в течение года остается значительная боль или возникают частые повторные обострения, поэтому обсуждается хирургическое лечение [6]. Большинство пациентов с ДПКР наблюдаются амбулаторно, в большинстве стран их ведут преимущественно врачи общей практики, в нашей стране значительную часть пациентов с ДПКР ведут неврологи. При ведении пациента с ДПКР рекомендуется информировать его о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска и связанных с ней воспалительных изменений [7–10]. Пациентам также рекомендуется сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать длительного постельного режима. В тех случаях, когда пациенты вследствие интенсивной боли вынуждены лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 1–3 дня, так как более длительный постельный режим ухудшает течение заболевания; целесообразно разъяснить пациенту, что он может соблюдать недлительный постельный режим при интенсивной боли, но это – лишь способ уменьшить боль, но не метод лечения [11]. Целесообразно возвращение к работе еще до полного регресса болевого синдрома, однако условия труда следует адаптировать к особенностям состояния [7]. В подострой стадии заболевания могут быть использованы лечебные упражнения, мануальная терапия. В качестве обезболивающих препаратов широко используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [12, 13]. Во многих случаях применяются противосудорожные средства – прегаблин, габапентин [12].

Эпидуральное введение кортикостероидов используется при острой ДПКР, если в течение 1–2 нед. нет эффекта от других методов терапии и сохраняется интенсивная боль; оно может привести к снижению боли и улучшению функциональной активности пациентов [8–11, 14, 15].

Проведение эпидуральных введений кортикостероидов целесообразно под рентгеновским контролем, который повышает точность процедуры [14, 15].

Экстренное хирургическое лечение рекомендуется только при наличии синдрома поражения корешков конского хвоста – нарушении функции тазовых органов, онемении в промежности, слабости в стопах, которое встречается редко, – в 0,01% всех случаев поясничной боли [16, 17]. Микродискэктомия, открытая или малоинвазивная (эндоскопическая), рекомендуется пациентам с ДПКР, если в течение 6–12 нед. нет эффекта от консервативной терапии [17].

Важно отметить, что сравнение пациентов с ДПКР, которые лечились консервативно или перенесли операцию, показывает, что в ранние сроки (до 3 мес.) преимущество в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния имеет хирургическое лечение, однако в отдаленные сроки (через 1–2 года) уже не отмечается существенных различий [18].

Ассоциация нейрохирургов России рекомендует консультацию нейрохирурга, если у пациента с ДПКР в течение 4 нед. нет эффекта от консервативной терапии [16]. Значительная часть пациентов с ДПКР в нашей стране проходит хирургическое лечение в относительно ранние сроки с момента заболевания. Однако неясно, используются ли в этой группе пациентов эффективные методы консервативной терапии, что и послужило основанием для проведения нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдались 90 пациентов (мужчины – 33, женщины – 57, средний возраст – $59,78 \pm 12$ лет), которые перенесли микродискэктомию в связи с неэффективностью консервативного ведения ДПКР. Длительность заболевания до операции колебалась от 2 до 14 нед. и составила в среднем 6 ± 3 нед. Дискогенная радикулопатия L5 имела место у 37 (41,1%) пациентов, дискогенная радикулопатия S1 – у 53 (58,9%) пациентов. В качестве возможных сочетанных причин боли, помимо поясничной дискогенной радикулопатии, у 20 (22,2%) пациентов было отмечено поражение нижних поясничных фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения. Оценивались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, нарушение жизнедеятельности по шкале Роланда – Морриса. У всех пациентов проанализирована консервативная терапия, проводимая до их направления в нейрохирургический стационар.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Методы консервативного лечения до направления в нейрохирургический стационар представлены в *табл.*

Как видно из данных *табл.*, пациенты не были информированы о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска, а также целесообразности сохранять все виды активности, избегать длительного постельного режима. В качестве обезболивания не использовались эпидуральные блокады с анестетиками и кортикостероидами. Относительно широко использовались неэффективные методы терапии ДПКР: паравертебральные блокады анальгетиками, внутривенное капельное введение актовегина и (или) пентоксифиллина, физиотерапия.

В целом пациенты с ДПКР не получали эффективное консервативное лечение, что могло послужить причиной для относительно раннего (в среднем 6 нед.) направления на хирургическое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время экспертами разных стран предложены консервативные методы терапии ДПКР [7–10], применение которых позволяет помочь большинству пациентов с ДПКР, не прибегая к хирургическим методам тера-

● **Таблица.** Консервативное лечение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

● **Table.** Conservative treatment of patients with discogenic lumbosacral radiculopathy

Метод лечения	Число пациентов	%
Информирование пациента о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска	–	–
Информирование пациента о целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать длительного постельного режима	–	–
Лечебные упражнения (лечебная гимнастика)	45	50
Эпидуральное введение анестетиков и кортикостероидов	–	–
Нестероидные противовоспалительные средства	85	94,4
Противоэпилептические средства (прегабалин, габапентин)	–	–
Миорелаксанты	83	92,2
Комплекс витаминов группы В	87	79,8
Паравертебральные блокады анальгетиками	38	42,2
Внутривенное капельное введение актовегина и (или) пентоксифиллина	24	26,7
Физиотерапия (лазеротерапия, магнитотерапия)	33	36,7

пии. Среди них выделяют информирование пациента о благоприятном течении заболевания, целесообразность сохранять все виды активности, избегание длительного постельного режима, использование эффективных методов обезболивания, включая эпидуральное введение анестетиков и кортикостероидов, применение лечебных упражнений при ослаблении боли.

Как показали результаты проведенного исследования, в реальной клинической практике эти методы не используются в полной мере, что во многом связано с недостаточной информированностью врачей поликлиники об эффективных консервативных методах терапии ДПКР, о возможности естественного регресса грыжи межпозвоночного диска и связанных с ним воспалительных изменений.

Важно отметить, что грыжи межпозвоночных дисков встречаются у многих людей пожилого, среднего и даже молодого возраста, их частота и степень выраженности обычно нарастают с возрастом [3, 4]. В патогенезе ДПКР, помимо компрессионно-ишемического поражения спинномозгового корешка, важную роль играют местные воспалительные и аутоиммунные реакции; разрыв фиброзного кольца вызывает контакт пульпозного ядра с иммунной системой, которая воспринимает его как инородное тело, что вызывает сложный каскад иммунологических реакций с выделением большого количества цитокинов, поддерживающих воспаление и вызывающих боль [19, 20]. Иммунологический механизм лежит в основе естественного уменьшения грыжи диска с течением времени; резорбция фрагментов грыжи происходит в течение нескольких месяцев путем биохимической дегградации соединительнотканых компонентов и фагоцитоза [19, 20]. Естественное улучшение состояния пациентов с ДПКР связывается с регрессом грыжи поясничного диска, который по данным рентгеновской компьютерной томографии был описан 37 лет назад [21]. В дальнейшем было представлено много подобных случаев с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) [20]. В регрессе боли и других проявлений имеет значение не только уменьшение размеров грыжи диска, но и регресс воспаления, который возникает значительно раньше (в течение нескольких недель), чем регресс самой грыжи (в течение нескольких месяцев) [22].

Все наблюдаемые пациенты прошли МРТ пояснично-крестцового отдела, которая выявила грыжу диска и исключила иные редкие специфические причины боли (опухоль, перелом и т. п.) и другие неврологические заболевания. Следует отметить, что при отсутствии симптомов опасности (красных флажков) по данным анамнеза и обследования не рекомендуется проведение МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника в течение 4 нед., потому что нет доказательств целесообразности их раннего проведения [7–9]. Проведение МРТ не улучшает исход заболевания у пациентов с ДПКР, если нет признаков серьезного заболевания, особенно в ранние сроки (до 4 нед.), однако при этом увеличивается число пациентов, направляемых на хирургическое лечение [23].

В наблюдаемой группе половина пациентов проводила лечебные упражнения, которые способны умень-

шить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [14, 24]. Пациентам не выполнялась мануальная терапия, которая широко используется при подострой и хронической ДПКР, так как она может уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [25]. Мануальная терапия рекомендуется как одно из ведущих направлений терапии при ДПКР экспертами США [8] и Дании [9], Великобритании – в сочетании с лечебной гимнастикой [7].

В качестве обезболивания большинство наблюдаемых пациентов принимали НПВС, которые наиболее часто используются при острой ДПКР для уменьшения боли [12, 13]. Пациенты также принимали миорелаксанты, которые не рекомендуются при ДПКР, за исключением тех случаев, когда имеются дополнительные скелетно-мышечные причины боли, при которых они эффективны [26]. В исследуемой группе пациентов только 22% имели сочетанные скелетно-мышечные причины боли.

В наблюдаемой группе не использовались противоэпилептические средства – прегабалин, габапентин, применение которых может быть обосновано невропатическим характером боли и результатами некоторых исследований [12]. Следует отметить, что не найдено эффективности противоэпилептических средств при ДПКР по данным систематического обзора [27].

У обследуемых пациентов широко применялись витамины группы В, эффективность которых отмечена при скелетно-мышечной боли в спине по данным недавнего метаанализа [28].

В наблюдаемой группе пациентов не использовалось эпидуральное введение кортикостероидов и анестетиков, которое рекомендуется при острой ДПКР, если в течение 1–2 нед. нет эффекта от других методов терапии и сохраняется интенсивная боль [8–10, 14]. К сожалению, врачи поликлиники плохо информированы о таком методе терапии, который может проводиться анестезиологами, нейрохирургами или подготовленными неврологами под контролем УЗИ или рентгена. После эпидурального введения кортикостероидов и анестетиков, которое обычно проводится амбулаторно, отмечаются не только существенное уменьшение боли и улучшение функциональ-

ного состояния, но и положительное влияние на общее состояние пациентов, убеждающее их в возможности консервативного избавления от боли. Использование эпидурального введения кортикостероидов и анестетиков может быть эффективно в комплексной консервативной терапии ДПКР [29].

Эффективное амбулаторное лечение пациентов с ДПКР способно существенно уменьшить число пациентов, которым потребуется хирургическое лечение. Сравнение пациентов с ДПКР, лечившихся консервативно и перенесших операцию, показывает, что в ранние сроки (до 3 мес.) преимущество в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния имеет хирургическое лечение, однако в отдаленные сроки (через 1–2 года) уже не отмечается существенных различий [18]. Проведенное в нашей стране исследование также не показало существенных различий между консервативным и хирургическим методами лечения ДПКР в течение года наблюдения [29].

ВЫВОДЫ

В поликлинике пациентов с ДПКР не информируют о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска, а также целесообразности сохранения все виды активности, избегать длительного постельного режима. В качестве обезболивания не используются эффективные в отношении снижения боли эпидуральные блокады с анестетиками и кортикостероидами. Напротив, широко применяются неэффективные методы терапии ДПКР, такие как паравертебральные блокады анальгетиками, внутривенное капельное введение актовегина и (или) пентоксифиллина, физиотерапия. Широкое использование в амбулаторной практике эффективных консервативных методов терапии ДПКР может существенно ускорить регресс боли и функциональных нарушений и существенно уменьшить число пациентов, которым потребуется хирургическое лечение.



Поступила / Received 16.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.07.2021

Принята в печать / Accepted 12.07.2021

Список литературы

1. Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T.Jr, Shekelle P. et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):478–491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>.
2. Konstantinou K., Dunn K.M. Sciatica: Review of Epidemiological Studies and Prevalence Estimates. *Spine.* 2008;33(22):2464–2472. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318183a4a2>.
3. Ropper A.H., Zafonte R.D. Sciatica. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1240–1248. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1410151>.
4. Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. М.; 2018. 200 с. Режим доступа: https://static-ru.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasi.pdf.
5. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
6. Suri P., Rainville J., Hunter D.J., Li L., Katz J.N. Recurrence of Radicular Pain or Back Pain after Nonsurgical Treatment of Symptomatic Lumbar Disk Herniation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(4):690–695. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.11.028>.
7. National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401577/>.
8. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
9. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for Non-Surgical Treatment of Patients with Recent Onset Low Back Pain or Lumbar Radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
10. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая

- радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>.
11. Vroomen P.C., de Krom M.C., Wilmsink J.T., Kester A.D., Knottnerus J.A. Lack of Effectiveness of Bed Rest for Sciatica. *N Engl J Med*. 1999;340(6):418–423. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400602>.
 12. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L., Ferreira P.H., Hancock M., Oliveira V.C. et al. Drugs for Relief of Pain in Patients with Sciatica: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2012;344:e497. <https://doi.org/10.1136/bmj.e497>.
 13. Rasmussen-Barr E., Held U., Grooten W.J., Roelofs P.D., Koes B.W., van Tulder M.W., Wertli M.M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(10):CD012382. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012382>.
 14. Chou R., Hashimoto R., Friedly J., Fu R., Bougatsos C., Dana T. et al. Epidural Corticosteroid Injections for Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):373–381. <https://doi.org/10.7326/M15-0934>.
 15. Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493–505. <https://doi.org/10.7326/M16-2459>.
 16. Гуша А.О., Коновалов Н.А., Древал О.Н., Гринь А.А., Диндикхадзе Р.С., Арестов С.О. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела*. М.; 2014. 20 с. Режим доступа: http://www.mst.ru/information/manual/lumbar_disc_herniation.pdf.
 17. Clark R.B.A., Weber R.P., Kahwati L. Surgical Management of Lumbar Radiculopathy: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2020;35(3):855–864. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05476-8>.
 18. Jacobs W.C., van Tulder M., Arts M., Rubinstein S.M., van Middelkoop M., Ostelo R. et al. Surgery versus Conservative Management of Sciatica due to a Lumbar Herniated Disc: A Systematic Review. *Eur Spine J*. 2011;20(4):513–522. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1603-7>.
 19. Sun Z., Zhang M., Zhao X.H., Liu Z.H., Gao Y., Samartzis D. et al. Immune Cascades in Human Intervertebral Disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(6):1009–1014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657352/>.
 20. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Wu C.H., Lin P.W., Hsu W.Y. The Probability of Spontaneous Regression of Lumbar Herniated Disc: A Systematic Review. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):184–195. <https://doi.org/10.1177/0269215514540919>.
 21. Guinto F.C., Hashim H., Stumer M. CT Demonstration of Disk Regression after Conservative Therapy. *AJNR*. 1984;5(5):632–633. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6435432/>.
 22. Macki M., Hernandez-Hermann M., Bydon M., Gokaslan A., McGovern K., Bydon A. Spontaneous Regression of Sequestered Lumbar Disc Herniations: Literature Review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:136–141. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.02.013>.
 23. Ash L.M., Modic M.T., Obuchowski N.A., Ross J.S., Brant-Zawadzki M.N., Grooff P.N. Effects of Diagnostic Information, per se, on Patient Outcomes in Acute Radiculopathy and Low Back Pain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1098–1103. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0999>.
 24. Fernandez M., Hartvigsen J., Ferreira M.L., Refshauge K.M., Machado A.F., Lemes I.R. et al. Advice to Stay Active or Structured Exercise in the Management of Sciatica: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine*. 2015;40(18):1457–1466. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001036>.
 25. Rubinstein S.M., de Zoete A., van Middelkoop M., Assendelft W.J.J., de Boer M.R., van Tulder M.W. Benefits and Harms of Spinal Manipulative Therapy for the Treatment of Chronic Low Back Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ*. 2019;364:l689. <https://doi.org/10.1136/bmj.l689>.
 26. Van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle Relaxants for Non-Specific Low Back Pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004252>.
 27. Enke O., New H.A., New C.H., Mathieson S., McLachlan A.J., Latimer J. et al. Anticonvulsants in the Treatment of Low Back Pain and Lumbar Radicular Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CMAJ*. 2018;190(26):E786–E793. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171333>.
 28. Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766–781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>.
 29. Иванова М.А., Парфенов В.А., Исаякин А.И. Хирургические и консервативные методы лечения дискогенной поясничной радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):40–45. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-40-45>.

References

1. Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T.Jr, Shekelle P. et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478–491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>.
2. Konstantinou K., Dunn K.M. Sciatica: Review of Epidemiological Studies and Prevalence Estimates. *Spine*. 2008;33(22):2464–2472. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181834a2>.
3. Ropper A.H., Zafonte R.D. Sciatica. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1240–1248. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1410151>.
4. Parfenov V.A., Isaikin A.I. *Lumbar Pain*. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.) Available at: https://static.ru.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
5. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
6. Suri P., Rainville J., Hunter D.J., Li L., Katz J.N. Recurrence of Radicular Pain or Back Pain after Nonsurgical Treatment of Symptomatic Lumbar Disk Herniation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(4):690–695. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.11.028>.
7. National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401577/>.
8. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
9. Stockkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National Clinical Guidelines for Non-Surgical Treatment of Patients with Recent Onset Low Back Pain or Lumbar Radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
10. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Discogenic Lumbosacral Radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>.
11. Vroomen P.C., de Krom M.C., Wilmsink J.T., Kester A.D., Knottnerus J.A. Lack of Effectiveness of Bed Rest for Sciatica. *N Engl J Med*. 1999;340(6):418–423. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400602>.
12. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L., Ferreira P.H., Hancock M., Oliveira V.C. et al. Drugs for Relief of Pain in Patients with Sciatica: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2012;344:e497. <https://doi.org/10.1136/bmj.e497>.
13. Rasmussen-Barr E., Held U., Grooten W.J., Roelofs P.D., Koes B.W., van Tulder M.W., Wertli M.M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(10):CD012382. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012382>.
14. Chou R., Hashimoto R., Friedly J., Fu R., Bougatsos C., Dana T. et al. Epidural Corticosteroid Injections for Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):373–381. <https://doi.org/10.7326/M15-0934>.
15. Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493–505. <https://doi.org/10.7326/M16-2459>.
16. Gushcha A.O., Konovalev N.A., Dreval O.N., Grin A.A., Dindikhadze R.S., Arstov S.O. et al. *Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Herniated Discs of Lumbosacral*. Moscow; 2014. 20 p. (In Russ.) Available at: http://www.mst.ru/information/manual/lumbar_disc_herniation.pdf.
17. Clark R.B.A., Weber R.P., Kahwati L. Surgical Management of Lumbar Radiculopathy: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2020;35(3):855–864. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05476-8>.
18. Jacobs W.C., van Tulder M., Arts M., Rubinstein S.M., van Middelkoop M., Ostelo R. et al. Surgery versus Conservative Management of Sciatica due to a Lumbar Herniated Disc: A Systematic Review. *Eur Spine J*. 2011;20(4):513–522. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1603-7>.
19. Sun Z., Zhang M., Zhao X.H., Liu Z.H., Gao Y., Samartzis D. et al. Immune Cascades in Human Intervertebral Disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(6):1009–1014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657352/>.

20. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Wu C.H., Lin P.W., Hsu W.Y. The Probability of Spontaneous Regression of Lumbar Herniated Disc: A Systematic Review. *Clin Rehabil.* 2015;29(2):184–195. <https://doi.org/10.1177/0269215514540919>.
21. Guinto F.C., Hashim H., Stumer M. CT Demonstration of Disk Regression after Conservative Therapy. *AJNR.* 1984;5(5):632–633. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6435432/>.
22. Macki M., Hernandez-Hermann M., Bydon M., Gokaslan A., McGovern K., Bydon A. Spontaneous Regression of Sequestered Lumbar Disc Herniations: Literature Review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;120:136–141. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.02.013>.
23. Ash L.M., Modic M.T., Obuchowski N.A., Ross J.S., Brant-Zawadzki M.N., Grooff P.N. Effects of Diagnostic Information, per se, on Patient Outcomes in Acute Radiculopathy and Low Back Pain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(6):1098–1103. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0999>.
24. Fernandez M., Hartvigsen J., Ferreira M.L., Refshauge K.M., Machado A.F., Lemes Í.R. et al. Advice to Stay Active or Structured Exercise in the Management of Sciatica: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine.* 2015;40(18):1457–1466. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001036>.
25. Rubinstein S.M., de Zoete A., van Middelkoop M., Assendelft W.J.J., de Boer M.R., van Tulder M.W. Benefits and Harms of Spinal Manipulative Therapy for the Treatment of Chronic Low Back Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ.* 2019;364:l689. <https://doi.org/10.1136/bmj.l689>.
26. Van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle Relaxants for Non-Specific Low Back Pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004252>.
27. Enke O., New H.A., New C.H., Mathieson S., McLachlan A.J., Latimer J. et al. Anticonvulsants in the Treatment of Low Back Pain and Lumbar Radicular Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CMAJ.* 2018;190(26):E786–E793. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171333>.
28. Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med.* 2020;21(4):766–781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>.
29. Ivanova M.A., Parfenov V.A., Isaikin A.O. Surgical and Medical Treatments for Discogenic Low Back Radiculopathy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2S):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-40-45>.

Информация об авторе:

Прокопович Владислав Сергеевич, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; prokopovichvlad@yandex.ru

Information about the author:

Vladislav S. Prokopovich, Postgraduate Student, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; prokopovichvlad@yandex.ru

Результаты лечения мигрени в зависимости от менструальной ассоциации

Е.А. Кирьянова[✉], ORCID: 0000-0002-9924-6689, terraeternita@mail.ru

Н.А. Ковальчук, ORCID: 0000-0002-8437-7205, kowalchuk.n.a@gmail.com

Г.Р. Табеева, ORCID: 0000-0002-3833-532X, grtabeeva@gmail.com

Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Введение. Приступы менструальной мигрени считаются более интенсивными, длительными и резистентными в сравнении с неменструальными. В настоящее время не изучен эффект профилактической терапии на течение менструально-ассоциированной мигрени, имеются единичные исследования о благоприятном влиянии гормональной терапии на данные приступы.

Цель исследования. Сравнить результаты лечения в группах менструально-ассоциированной и неменструальной мигрени.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование, включающее 91 пациентку в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст $33,82 \pm 8,4$) с мигренью и сохранным менструальным циклом. В зависимости от менструальной ассоциации приступов мигрени пациентки разделены на 2 группы: 1-я группа – 54 пациентки (средний возраст $36,07 \pm 7,37$ лет) с менструально-ассоциированной мигренью (МАМ); 2-я группа – 37 пациенток (средний возраст $30,46 \pm 8,81$ лет) с неменструальной мигренью (НММ).

Результаты. Пациентки с МАМ имели больше дней с мигренью в месяц, чаще получали терапию, связанную с медикаментозно-индуцированной головной болью (МИГБ), чаще имели опыт применения триптанов в сравнении с пациентками с НММ. После курса лечения количество дней с мигренью в месяц в группе МАМ оставалось больше, чем в группе НММ: 8 и более дней в месяц отмечалось у 36,4%, в то время как среди пациенток с НММ – 10,8%. Положительно расценили переход на новую терапию с помощью моноклональных антител к рецептору/лиганду CGRP 42,9% пациенток с МАМ и 8,1% пациенток с НММ. Увеличение длительности терапии с помощью гормональных препаратов характеризовалось уменьшением количества дней с мигренью в месяц ($\text{cor} = -0,28$).

Выводы. При МАМ наблюдается более тяжелое течение заболевания и частое формирование МИГБ, более высокая резистентность к терапии, чем при НММ. В целом применение стандартных схем терапии при МАМ менее эффективно в сравнении с НММ.

Ключевые слова: менструально-ассоциированная мигрень, менструальная мигрень, мигрень без ауры, моноклональные антитела к рецептору/лиганду кальцитонин-ген-родственного пептида, медикаментозно-индуцированная головная боль

Для цитирования: Кирьянова Е.А., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р. Результаты лечения мигрени в зависимости от менструальной ассоциации. *Медицинский совет.* 2021;(12):426–432. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-426-432>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of migraine treatment depending on its menstrual association

Ekaterina A. Kiryanova[✉], ORCID: 0000-0002-9924-6689, terraeternita@mail.ru

Nadezhda A. Kovalchuk, ORCID: 0000-0002-8437-7205, kowalchuk.n.a@gmail.com

Guzyal R. Tabeeva, ORCID: 0000-0002-3833-532X, grtabeeva@gmail.com

Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky; 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Introduction. Menstrual migraine attacks are considered more intense, prolonged, and resistant to treatment than non-menstrual ones. Currently, effect of preventive therapy on the course of menstrual-associated migraine has not been well studied; there are isolated studies on the beneficial effect of hormonal therapy on these attacks.

The aim of the study was to compare the treatment results in the groups of menstrual-associated and non-menstrual migraine.

Materials and methods. This comparative study included 91 patients aged 18 to 48 years (mean age $33,82 \pm 8,4$) with migraine and menstrual cycle. Depending on the menstrual association of migraine attacks, the patients were divided into 2 groups: group 1 – 54 patients (mean age $36,07 \pm 7,37$ years) with menstrual-associated migraine (MAM); group 2 – 37 patients (mean age $30,46 \pm 8,81$ years) with non-menstrual migraine (NMM).

Results. Patients with MAM had more migraine days per month, more often received therapy associated with medication-overuse headache (MOH), more often had experience with triptans in comparison with NMM patients. After the treatment, the number of days with migraine per month in the MAM group remained more than in the NMM group: 8 or more days per month were noted in 36.4%, while among NMM patients – 10.8%. The transition to the new therapy with monoclonal antibodies to the CGRP receptor / ligand was positively assessed by 42.9% of MAM patients and 8.1% of NMM patients. Increased duration of hormonal therapy was characterized by a decrease in the number of days with migraines per month ($\text{cor} = -0,28$).

Conclusion. In the MAM group, more severe diseases and frequent formation of MOH are observed, as well as a higher resistance to therapy than in NMM. In general, the use of standard therapy regimens for MAM is less effective than for NMM.

Keywords: menstrual-related migraine, menstrual migraine, migraine without aura, monoclonal antibodies to calcitonin-gene-related peptide receptor / ligand, medication-overuse headache

For citation: Kiryanova E.A., Kovalchuk N.A., Tabeeva G.R. Results of migraine treatment depending on its menstrual association. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):426–432. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-426-432>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является распространенной неврологической патологией, характеризующейся приступами односторонней головной боли высокой интенсивности, часто сопровождающимися аурой, фото- и фонофобией, тошнотой и рвотой [1, 2]. Считается, что мигренью страдает более 1 млрд людей по всему миру [1, 2]. Кроме того, мигрень является лидирующей причиной снижения качества жизни среди женщин репродуктивного возраста, которые по причине данного заболевания могут откладывать беременность или принять решение не иметь детей [3, 4].

До 60% пациенток отмечают приступы мигрени, связанные с менструацией [5–7]. Чаще всего в таких случаях регистрируется менструально-ассоциированная мигрень (МАМ). В настоящее время менструально-ассоциированными считаются приступы мигрени с аурой или без, которые отмечаются за 2 дня до и в первые 3 дня менструального кровотечения в двух месяцах наблюдения из трех, а также в другое время менструального цикла. Намного реже встречается истинная менструальная мигрень (ИММ), при которой приступы головной боли появляются только в пределах перименструального окна (за 2 дня до или в первые 3 дня *menses* в двух циклах из трех) [8]. При несоответствии данным критериям выставляется диагноз неменструальной мигрени (НММ).

Основным провоцирующим фактором перименструальных приступов является снижение уровня эстрогена перед менструацией, предполагается влияние простагландинов, концентрация которых значительно увеличивается в первые дни менструации [9–12]. Также в последнее время активно обсуждается роль аллопрегнанолон в патогенезе МАМ [13, 14].

При детальном изучении характеристик перименструальных приступов оказалось, что они часто являются более интенсивными, более длительными и резистентными к терапии, чем неменструальные [15–17]. Во время профилактического лечения мигрени топираматом показано, что препарат эффективен в группах МАМ и НММ, но не влияет на интенсивность и длительность перименструальных приступов [18].

В последнее время зарубежные рекомендации по лечению МАМ и ИММ включают тактику назначения гормональных препаратов для элиминации менструальных приступов [15, 17, 19–21]. В рамках международного многоцентрового клинического исследования проводится клиническое испытание нейростероида изоаллопрегнанолон в лечении менструальной мигрени [22].

Цель исследования – сравнение результатов лечения в группах менструально-ассоциированной и неменструальной мигрени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное исследование, включающее 91 пациентку репродуктивного возраста (18–48 лет) с установленным диагнозом «мигрень», соответствующим диагностическим критериям Международной классификации головной боли 3 (МКГБ-3, 2018 г.) [8]. В зависимости от менструальной ассоциации приступов мигрени сформированы 2 группы пациенток: 1-я группа – 54 пациентки с МАМ, средний возраст $36,07 \pm 7,37$ лет, среднее количество дней с мигренью в месяц – $11,38 \pm 8,5$; 2-я группа – 34 пациентки с НММ, средний возраст $30,46 \pm 8,81$ лет, среднее количество дней с мигренью в месяц – $9,57 \pm 8,81$. При сравнении 2 групп выявлено достоверное отличие по возрасту ($p < 0,01$), в связи с чем дополнительно сформированы 2 группы пациенток не старше 40 лет: 1-я группа – 40 пациенток с МАМ, 2-я группа – 32 пациентки с НММ, при сравнении которых отсутствуют достоверные различия по возрасту.

В исследовании оценивались социодемографические показатели, длительность анамнеза мигрени, количество дней с мигренью в месяц, проводимая купирующая и профилактическая терапия, назначение в анамнезе и в настоящее время гормональных контрацептивов и длительность их приема. Проспективная часть включала анализ дневников головной боли и менструации в течение 3 и 6 мес. на фоне проводимого лечения. Пациентки разделены на группы МАМ и НММ в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3): наличие приступов мигрени (с аурой или без ауры) за два дня до менструации или в течение первых трех дней менструального кровотечения в 2 менструальных циклах из 3.

В зависимости от частоты приступов мигрени в месяц пациентки разделены на следующие группы: менее 8 дней в месяц – редкая эпизодическая мигрень, более 8 – частая эпизодическая, 15 и более в месяц – хроническая мигрень. Проведены результаты подсчета количества дней с мигренью в месяц до и после лечения (через 6 мес.).

Все пациентки информированы о появлении новых препаратов для профилактики мигрени (моноклональные антитела к рецептору/лиганду кальцитонин-ген-родственного пептида, CGRP mab). Амбулаторно в реальных

условиях смогли воспользоваться данным видом лечения 13 пациенток (11 пациенток с МАМ, 2 – НММ), причем среди них у 63,6% пациенток с МАМ выявлен отягощенный анамнез в виде наличия МАМ у матери.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы R с проверкой распределения выборочной совокупности тестом Шапиро – Уилка, гомогенности – критерием Бартлетта, в зависимости от которых использовался критерий Стьюдента или тест Вилкоксона, анализ номинальных данных проводился с помощью точного критерия Фишера для малых выборок. Дополнительно использовались методы описательной статистики. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Сеченовском Университете.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе социодемографических показателей выявлена тенденция к более частым разводам и к большему количеству неработающих пациенток в группе МАМ в сравнении с НММ (табл. 1).

В общей выборке достоверно различается частота приступов только после проведенного лечения, в то время как среди пациенток более молодого возраста выявлены различия еще на этапе включения в исследование: чаще регистрировалась редкая эпизодическая мигрень в группе НММ, в группе МАМ отмечено больше дней с мигренью в месяц (табл. 2).

При анализе купирующей и профилактической терапии, проводимой в анамнезе, выявлены следующие особенности

● **Таблица 1.** Анализ социодемографических показателей в группах менструально-ассоциированной мигрени и неменструальной мигрени

● **Table 1.** Analysis of sociodemographic characteristics in the menstrual-associated migraine and nonmenstrual migraine groups

	МММ1 (n = 54)	НММ1 (n = 37)	МММ2 (n = 40)	НММ2 (n = 32)
Возраст	36,07 ± 7,37**	30,46 ± 8,81**	33,07 ± 5,92	31,38 ± 8,06
Семейный статус				
В браке	36 (69,23%)	18 (48,65%)	25 (62,5%)	18 (56,3%)
Разведена	8 (15,38%)*	1 (2,7%)*	7 (17,5%)*	1 (3,1%)*
Не замужем	16 (29,63%)	18 (48,65%)	14 (35%)	13 (40,6%)
Образование				
Среднее	2 (3,7%)	5 (13,51%)	2 (5%)	3 (9,4%)
Среднее специальное	12 (22,2%)	4 (10,81%)	6 (15%)	4 (12,5%)
Высшее	40 (74,07%)	28 (75,68%)	32 (80%)	25 (78,1%)
Трудовая занятость				
Полная	34 (64,15%)	23 (62,16%)	23 (57,5%)	22 (68,75%)
Частичная	4 (7,55%)	8 (21,62%)	3 (7,5%)	6 (18,75%)
Не работает	15 (28,3%)	6 (16,22%)	13 (32,5%)*	4 (12,5%)*

* 0,05 > p > 0,1; **p < 0,01.

● **Таблица 2.** Распределение пациенток в зависимости от частоты приступов мигрени в группах менструально-ассоциированной мигрени и неменструальной мигрени по двум выборкам

● **Table 2.** Distribution of patients according to frequency of migraine attacks in the menstrual-associated migraine and nonmenstrual migraine groups across the two samples

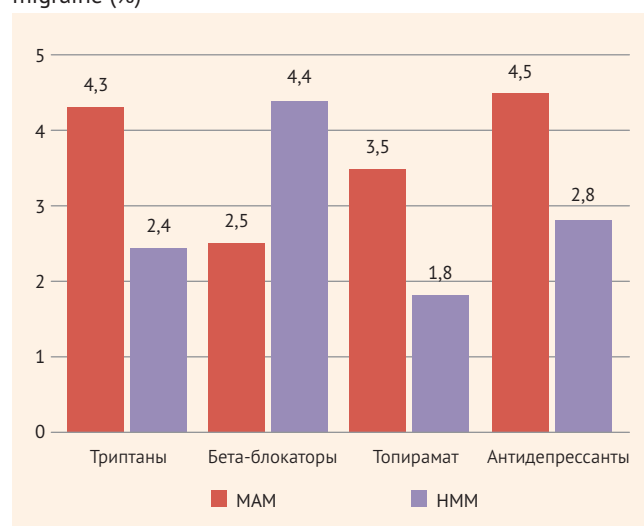
	МММ1 (n = 56)	НММ1 (n = 37)	p	МММ2 (n = 41)	НММ2 (n = 32)	p
Редкая эпизодическая мигрень	26 (46,43%)	21 (56,8%)	p = 0,4	15 (36,59%)	20 (62,5%)	p = 0,035
Частая эпизодическая мигрень	13 (23,21%)	5 (13,5%)	p = 0,29	10 (24,39%)	5 (15,63%)	p = 0,398
Хроническая мигрень	17 (30,36%)	11 (29,7%)	p = 1	16 (39,02%)	7 (21,88%)	p = 0,136
Среднее количество дней с мигренью в месяц до начала лечения	11,38 ± 8,46	9,57 ± 8,81	p = 0,32	12,80 ± 8,65	8,47 ± 8,14	p = 0,033
Среднее количество дней с мигренью в месяц после лечения	6,5 ± 3,9	2,1 ± 2,08	p < 0,05	7,07 ± 4,11	2,25 ± 2,41	p < 0,01
Длительность анамнеза мигрени	16,80 ± 9,81	12,6 ± 8,33	p = 0,01	14,90 ± 9,81	12,43 ± 8,56	p = 0,27

(по данным общей выборки пациенток): более частое использование триптанов в группе МАМ и тенденция к более частому использованию профилактического лечения в виде антидепрессантов ($p < 0,01$; $r = 0,079$ соответственно). По данным 2-й выборки в группе МАМ у пациенток чаще имелся опыт использования триптанов по сравнению с НММ – 58,8 и 21,9% соответственно ($p < 0,01$; ДИ 1,7–16,35; ОШ – 5,0), также имелась тенденция к более частому назначению профилактической терапии с помощью топирамата в группе МАМ ($p = 0,061$) в сравнении с НММ (рис. 1). Во время лечения у пациенток с МАМ чаще применялась детоксикационная терапия с применением глюкокортикостероидов вследствие сопутствующей МИГБ ($p = 0,048$).

После проведения стандартного лечения в течение 6 мес. количество дней с мигренью в группе МАМ остава-

● **Рисунок 1.** Частота использования препаратов в лечении пациенток с менструально-ассоциированной мигренью и неменструальной мигренью (%)

● **Figure 1.** Frequency of drug use in the treatment of patients with menstrual-associated migraine and nonmenstrual migraine (%)



лось больше, чем в группе НММ: 8 и более дней в месяц отмечалось у 36,4%, в то время как среди пациенток с НММ – 10,8% ($p < 0,01$; ДИ 1,36–20,65; ОШ – 4,64).

Положительно расценили переход на новую терапию CGRP mab 42,9% пациенток с ММ и 8,1% пациенток с НММ ($p < 0,01$; ОШ – 8,3). При проведении инъекции Эренумаба 1 раз в месяц в дозировке 70 мг значительное улучшение после 3-го мес. лечения отмечали 84,62% пациенток. Две пациентки не отметили изменений течения мигрени на данной терапии. В одном случае для достижения желаемого результата потребовалось проведение подкожной инъекции Эренумаба в дозировке 140 мг/мес. За время активного наблюдения в течение 3 мес. терапии моноклональными антителами к рецептору CGRP у пациенток с ММ отмечено более значительное изменение характеристик длительности и интенсивности головной боли вне перименструального окна, тогда как менструальные приступы часто оставались более резистентными. Тем не менее даже на фоне сохранения менструальных приступов пациентки отмечают значительное улучшение в виде снижения частоты приступов, их интенсивности и длительности.

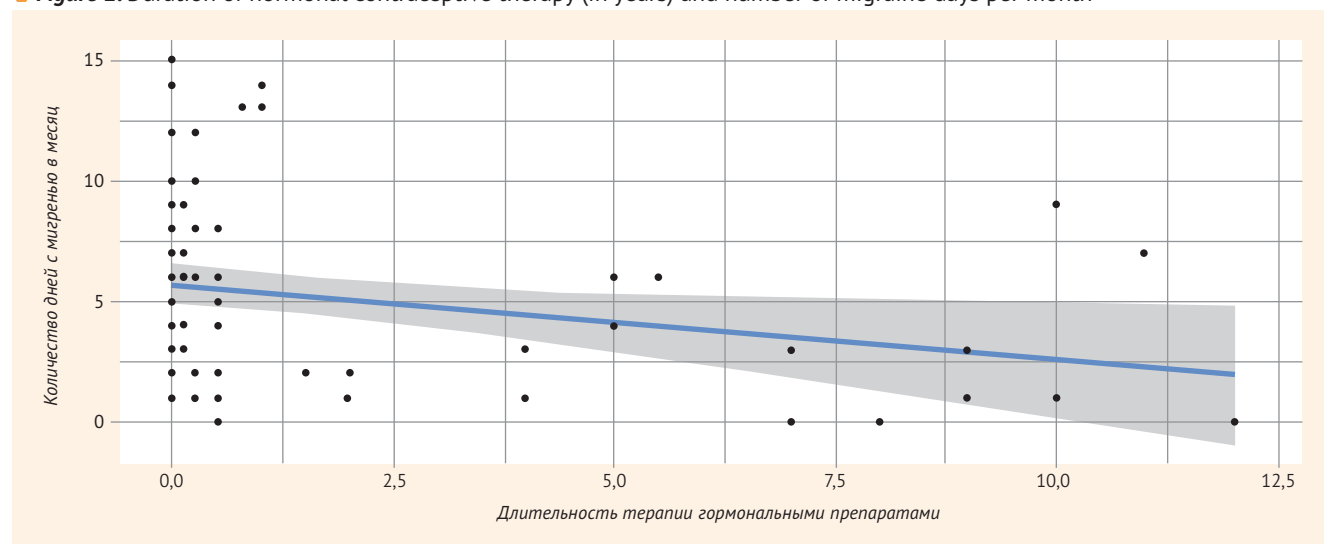
Также проведен анализ приема гормональных контрацептивов (ГК) в анамнезе и на момент исследования, длительности их приема. Меньше дней с мигренью в месяц отмечено у пациенток, которые более длительное время находились на терапии ГК ($p = 0,008$; $\text{cor} = -0,28$; рис. 2).

На момент исследования ГК принимали 12,7% пациенток в группе ММ и 18,9% пациенток в группе НММ. На уровне тенденции частота приступов мигрени у пациенток, принимающих в настоящее время гормональные препараты, оказалась ниже в сравнении с пациентками, не использующими данное лечение ($p = 0,075$; $\text{cor} = -0,187$).

Тем не менее у пациенток, у которых в анамнезе фиксировали менструальную ассоциацию приступов мигрени, практически в 4 раза чаще отмечалось ухудшение течения мигрени на фоне стандартной гормональной терапии

● **Рисунок 2.** Длительность терапии гормональными контрацептивами (в годах) и количество дней с мигренью в месяц

● **Figure 2.** Duration of hormonal contraceptive therapy (in years) and number of migraine days per month



по сравнению с пациентками без МАМ в анамнезе ($p = 0,05$; ОШ = 3,85, выборка 2). Чаще ухудшение отмечалось на фоне приема ГК с содержанием этинилэстрадиола 30 мкг и выше ($p = 0,003$; ДИ: 1,58–25,9; ОШ – 6,02).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеются убедительные данные о клинических различиях МАМ и НММ, о наличии предрасположенности к гормональному триггеру в виде перименструального снижения эстрогена у пациенток с МАМ. Недостаточная удовлетворенность лечением пациенток с МАМ, накопленный опыт применения ГК при МАМ привели к тому, что современные рекомендации указывают на необходимость междисциплинарного подхода и возможность применения ГК при данном подтипе мигрени [15, 19, 20].

Более тяжелое течение МАМ по сравнению с НММ, вероятно, проявляется в тенденции к более частым разводам, трудностям в трудоустройстве. Также указывает на более тяжелое течение частота дней с мигренью в месяц, которая больше у пациенток с МАМ. Следует заметить, что трансформация в хроническую форму возможна и при НММ, но в данном случае она, видимо, легче поддается терапевтическому воздействию.

По результатам общей выборки пациентов применение стандартного лечения недостаточно для хорошего ответа на терапию, удовлетворяющего пациенток. В связи с чем альтернативным методом может считаться перевод пациенток на терапию моноклональными антителами к рецептору/лиганду CGRP, оценка сердечно-сосудистого риска и подбор рациональной схемы ГК у гинеколога (преимущественно низкодозированные, содержащие менее 30 мкг этинилэстрадиола, сокращенный безгормональный интервал, монофазный режим дозирования) [15, 19, 20, 23, 24]. Следует отметить, что улучшение течения мигрени чаще отмечалось у пациенток с хорошей переносимостью препаратов на фоне длительного их приема. Ухудшение на фоне ГК в группе пациенток, отмечающих МАМ в анамнезе, могло отмечаться у пациенток с НММ, у которых безгормональный интервал при приеме ГК способен спровоцировать появление перименструальных приступов мигрени, в связи с чем требуются дополнительные исследования для установления факта ухудшения МАМ при назначении ГК, т. к. при хорошей переносимости и адекватном подборе препарата ГК способны

подавлять менструальные приступы мигрени. Учитывая возможность ухудшения на терапии ГК, особенно в группе МАМ, в течение 1–2 мес. необходимо активное наблюдение невролога, потому что в течение этого времени головная боль иногда может учащаться вследствие отсутствия подавления эндогенных половых гормонов.

Таким образом, наличие повышенной чувствительности к эндогенному триггеру в виде перименструального снижения эстрогена в группе МАМ приводит к появлению особенного паттерна мигрени, отличающегося цикличностью, клиническими характеристиками в виде более интенсивной и длительной головной боли, относительной резистентностью к методам стандартной купирующей и профилактической терапии, возможностью улучшения на фоне ГК.

ВЫВОДЫ

Впервые проведен анализ результатов лечения мигрени в зависимости от наличия менструальной ассоциации приступов, в т. ч. на фоне новых препаратов моноклональных антител к рецептору CGRP, собраны данные о проводимых курсах гормональной терапии с помощью ГК и их влияние на течение мигрени (в основном на фоне сопутствующей гинекологической патологии). В отличие от западных публикаций, в нашем исследовании регистрировалось значительно меньше пациенток на ГК (60% и более vs 15,4%), что, возможно, связано с наличием более широкого выбора формуляров ГК с плавным перименструальным снижением этинилэстрадиола, которые лучше переносят пациентки с МАМ, более частым назначением ГК при мигрени без ауры в западных странах [15].

Таким образом, при недостаточном эффекте стандартной терапии для предотвращения риска развития МИГБ следует рассмотреть более быстрый переход на лечение с помощью моноклональных антител к рецептору/лиганду CGRP, назначение ГК (низкодозированные, содержащие менее 30 мкг этинилэстрадиола, безэстрогеновые ГК, с сокращенным безгормональным интервалом, в монофазном режиме дозирования, формуляры с плавным перименструальным снижением эстрогена) с оценкой сердечно-сосудистого риска под наблюдением невролога и гинеколога.



Поступила / Received 17.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2021
Принята в печать / Accepted 09.07.2021

Список литературы

1. Табеева Г.Р., Кацарава З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):143–152. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-143-152>.
2. Ashina M., Buse D.C., Ashina H., Pozo-Rosich P., Peres M.F., Lee M.J. et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet*. 2021;397(10283):1505–1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4).
3. Steiner T.J., Stovner L.J., Jensen R., Uluduz D., Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>.
4. Buse D.C., Fanning K.M., Reed M.L., Murray S., Dumas P.K., Adams A.M., Lipton R.B. Life With Migraine, Effect on Relationships, Career and Finances, and Overall Health and Well-Being: Results of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(8):1286–1299. <https://doi.org/10.1111/head.13613>.
5. Vetvik K.G., MacGregor E.A. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4221\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4221(16)30293-9).

6. Азимова Ю.Э. Менструальная мигрень: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2017;25(21):1586–1590. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Menstrualnaya_migreny_sovremennyy_vzglyad_na_problemu/#ixzz70Pd5T9Zr.
7. Громова С.А., Табеева Г.Р. Менструальная мигрень: эпидемиология, патогенез, диагностика, клинические особенности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(2):11–19. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-78>.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
9. Somerville B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22(4):355–365. <https://doi.org/10.1212/wnl.22.4.355>.
10. Durham P.L., Vause C.V., Derosier F., McDonald S., Cady R., Martin V. Changes in salivary prostaglandin levels during menstrual migraine with associated dysmenorrhea. *Headache*. 2010;50:844–851. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01657.x>.
11. Mannix L.K. Menstrual-Related Pain Conditions: Dysmenorrhea and Migraine. *J Women's Health*. 2008;17(5):879–891. <https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0440>.
12. Antonova M., Wienecke T., Olesen J., Ashina M. Prostaglandin E(2) induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura. *Cephalalgia*. 2012;32:822–833. <https://doi.org/10.1177/0333102412451360>.
13. Rustichelli C., Bellei E., Bergamini S., Monari E., Baraldi C., Castro F.L. et al. Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: a cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(12):1355–1362. <https://doi.org/10.1177/0333102420937742>.
14. Rustichelli C., Bellei E., Bergamini S., Monari E., Castro F.L., Baraldi C. et al. Comparison of pregnenolone sulfate, pregnanolone and estradiol levels between patients with menstrually-related migraine and controls: an exploratory study. *The journal of headache and pain*. 2021;22(1):13. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01231-9>.
15. Vetvik K.G., MacGregor E.A. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *The Lancet Neurology*. 2021;20(4):304–315. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30482-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30482-8).
16. Petrovski B.E., Vetvik K.G., Lundqvist C., Eberhard-Gran M. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):27. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0853-3>.
17. Ansari T., Lagman-Bartolome A.M., Monsour D., Lay C. Management of Menstrual Migraine. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020;20(10):45. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01067-x>.
18. Allais G., Sanchez del Rio M., Diener H.C., Benedetto C., Pfeil J., Schäuble B., van Oene J. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia*. 2010;31(2):152–160. <https://doi.org/10.1177/0333102410378049>.
19. Sacco S., Merki-Feld G.S., Aegidius K.L., Bitzer J., Canonico M., Gantenbein A.R. et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):76. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0896-5>.
20. Witteveen H., van den Berg P., Vermeulen G. Treatment of menstrual migraine: multidisciplinary or mono-disciplinary approach. *The journal of headache and pain*. 2017;18(1):45. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0752-z>.
21. Олина А.А., Метелева Т.А., Шевлякова Т.П. Головная боль как критерий выбора гормональной контрацепции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(2):34–40. Режим доступа: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-34-40>.
22. A study investigating the efficacy and safety of sepranolone in women with menstrual migraine (APH204). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04102995>.
23. Pavlovic J.M., Paemeleire K., Göbel H., Bonner J., Rapoport A., Kagan R. et al. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2020;21:95. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01167-6>.
24. Ornello R., Frattale I., Caponnetto V., De Matteis E., Pistoia F., Sacco S. Menstrual Headache in Women with Chronic Migraine Treated with Erenumab: An Observational Case Series. *Brain Sci*. 2021;11(3):370. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030370>.

References

1. Tabeeva G.R., Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Nevrologia, neiropsihiatra, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):143–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-143-152>.
2. Ashina M., Buse D.C., Ashina H., Pozo-Rosich P., Peres M.F., Lee M.J., Dodick D.W. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet*. 2021;397(10283):1505–1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-7360\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-7360(20)32342-4).
3. Steiner TJ., Stovner L.J., Jensen R., Uluduz D., Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>.
4. Buse D.C., Fanning K.M., Reed M.L., Murray S., Dumas P.K., Adams A.M., Lipton R.B. Life With Migraine, Effect on Relationships, Career and Finances, and Overall Health and Well-Being: Results of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(8):1286–1299. <https://doi.org/10.1111/head.13613>.
5. Vetvik K.G., MacGregor E.A. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9).
6. Azimova Yu.E. Menstrual migraine: a modern view on the problem. *RMZH = RMJ*. 2017;25(21):1586–1590. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Menstrualnaya_migreny_sovremennyy_vzglyad_na_problemu/#ixzz70Pd5T9Zr.
7. Gromova S.A., Tabeeva G.R. Catamenial migraine: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features. *Nevrologia, neiropsihiatra, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(2):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-78>.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
9. Somerville B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22(4):355–365. <https://doi.org/10.1212/wnl.22.4.355>.
10. Durham P.L., Vause C.V., Derosier F., McDonald S., Cady R., Martin V. Changes in salivary prostaglandin levels during menstrual migraine with associated dysmenorrhea. *Headache*. 2010;50:844–851. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01657.x>.
11. Mannix L.K. Menstrual-Related Pain Conditions: Dysmenorrhea and Migraine. *J Women's Health*. 2008;17(5):879–891. <https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0440>.
12. Antonova M., Wienecke T., Olesen J., Ashina M. Prostaglandin E(2) induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura. *Cephalalgia*. 2012;32:822–833. <https://doi.org/10.1177/0333102412451360>.
13. Rustichelli C., Bellei E., Bergamini S., Monari E., Baraldi C., Castro F.L. et al. Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: a cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(12):1355–1362. <https://doi.org/10.1177/0333102420937742>.
14. Rustichelli C., Bellei E., Bergamini S., Monari E., Castro F.L., Baraldi C. et al. Comparison of pregnenolone sulfate, pregnanolone and estradiol levels between patients with menstrually-related migraine and controls: an exploratory study. *The journal of headache and pain*. 2021;22(1):13. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01231-9>.
15. Vetvik K.G., MacGregor E.A. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *The Lancet Neurology*. 2021;20(4):304–315. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30482-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30482-8).
16. Petrovski B.E., Vetvik K.G., Lundqvist C., Eberhard-Gran M. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):27. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0853-3>.
17. Ansari T., Lagman-Bartolome A.M., Monsour D., Lay C. Management of Menstrual Migraine. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020;20(10):45. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01067-x>.
18. Allais G., Sanchez del Rio M., Diener H.C., Benedetto C., Pfeil J., Schäuble B., van Oene J. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia*. 2010;31(2):152–160. <https://doi.org/10.1177/0333102410378049>.
19. Sacco S., Merki-Feld G.S., Aegidius K.L., Bitzer J., Canonico M., Gantenbein A.R. et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):76. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0896-5>.

20. Witteveen H., van den Berg P., Vermeulen G. Treatment of menstrual migraine: multidisciplinary or mono-disciplinary approach. *The Journal of headache and pain*. 2017;18(1):45. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0752-z>.
21. Olina A. A., Meteleva T. A., Shevlyukova T. P. Headache as a criterion for choosing hormonal contraception. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(2): 34–40. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-34-40>.
22. A study investigating the efficacy and safety of sepranolone in women with menstrual migraine (APH204). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04102995>.
23. Pavlovic J. M., Paemeleire K., Göbel H., Bonner J., Rapoport A., Kagan R. et al. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2020;21:95. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01167-6>.
24. Ornello R., Frattale I., Caponnetto V., De Matteis E., Pistoia F., Sacco S. Menstrual Headache in Women with Chronic Migraine Treated with Erenumab: An Observational Case Series. *Brain Sci*. 2021;11(3):370. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030370>.

Информация об авторах:

Кирьянова Екатерина Андреевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; terraaeternita@mail.ru

Ковальчук Надежда Александровна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; kowalchuk.n.a@gmail.com

Табеева Гюзаль Рафкатовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; grtabeeva@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina A. Kiryanova, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; terraaeternita@mail.ru

Nadezhda A. Kovalchuk, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; kowalchuk.n.a@gmail.com

Gyuzyal R. Tabeeva Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; grtabeeva@gmail.com