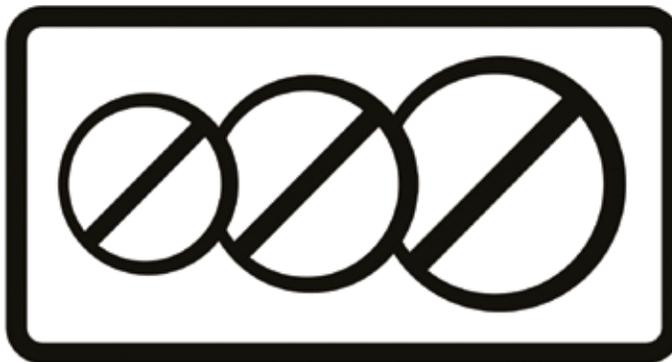


ISSN 2079-701X (Print)  
ISSN 2658-5790 (Online)



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ 2021 | № 21-1

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



**П О Л И К Л И Н И К А**

**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:

**Ответственный за выпуск:** Наталия Марченко

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

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Мария Балицкая,  
Сергей Палилов, Янина Шаповалова,  
Светлана Шведова

### Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева  
podpiska@remedium.ru

### Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,  
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10  
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 ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,  
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 30 декабря 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2021

**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 Феде-  
рации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами.  
Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специали-  
стами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и  
Австралии.

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

### Журнал индексируется в системах:



### Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия <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:**  
 REMEDIUM GROUP LLC

**Editor-in-Chief:**

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

**Editorial office:**

**Responsible to sign-off:** Nataliya Marchenko

**Editorial team:** Lyudmila Golovina,  
 Ksenia Kirillova, Irina Filippova,  
 Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Mariya Balitskaya, Sergey Palilov,  
 Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva,  
 podpiska@remedium.ru

**Address of the founder and editorial office:**

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,  
 Moscow, 105082, 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 PK "Fontgrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on December 30, 2021.

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

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

**Year of journal foundation: 2007**

**Publication frequency: 21 issues per year**

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

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

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

**The journal is indexed in the following systems:**



**List of thematic issues of the journal**

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021

## Главный редактор журнала:

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

## Редакционный совет:

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

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

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

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

**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*)

**Вербовой А.Ф.**, эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

**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*)

**Гнусаев 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 Kolasek, 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*)

**Мишушкин 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*)

**Свечникова Е.В.**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

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

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

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

**A.F. Verbovoy**, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

**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*)

**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. Kotarkin**, 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., Sverzhskiy 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*)

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

**A.M. Mkrtymanyan**, 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*)

**E.V. Svechnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenerology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

**V.M. Svistushkin**, 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

### Новости. Открытия и события ..... 8

#### Неврология

Яковлев Е.В., Гневышев Е.Н., Живолупов С.А., Смирнов А.А., Живолупова Ю.А., Ерисковская А.И., Овсепьян А.Л.  
Оценка терапевтической эффективности оригинального и дженерического мелоксикама в лечении острой боли в шее ..... 25

Пизова Н.В.  
Возможности использования комбинации «дименгидринат + циннаризин» в терапии головокружений ..... 35

Колоскова А.А., Воробьева О.В.  
Возможности терапии колекальциферолом головной боли напряжения, сочетающейся с гиповитаминозом D ..... 46

Пилипович А.А.  
Боль в шее: особенности диагностики и терапии ..... 55

Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Богородская М.В., Коробкова Д.З., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В.  
Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности ..... 64

#### Пульмонология

Визель А.А., Визель И.Ю.  
Фиксированная комбинация вилантерола трифената/флутиказона фуората в лечении пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: обзор литературы ..... 72

Демко И.В., Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В.  
Опыт применения тройной фиксированной комбинации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ..... 80

#### Гастроэнтерология

Пахомова И.Г.  
Особенности терапевтической коррекции ГЭРБ: фокус на цитопротекцию (с клиническим примером) ..... 87

Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К.  
Астения и утомление при гипергаммиемии: этиопатогенез и методы коррекции ..... 95

Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Трофимовская Н.И., Колотеева С.Н., Сарсенбаева А.С., Ткаченко Л.И., Аронова О.В., Цветаева Е.К.  
Результаты неинтервенционной наблюдательной программы «Влияние нового КОРОНАВИРУСА на состояние пациентов с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта и влияние препаратов Урсодезоксихолевой кислоты и Ребамипида на течение инфекции COVID-19 (КОНТУР)» ..... 106

#### Эндокринология

Бирюкова Е.В., Шинкин М.В.  
Мужское здоровье и остеопороз: современные возможности лечения и профилактики ..... 120

Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А.  
Биосимиляры инсулинов в клинической практике ..... 131

Кононова Ю.А., Бреговский В.Б., Бабенко А.Ю.  
Проблемы самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом ..... 140

Овсянникова А.К., Галенок Р.Б., Рымар О.Д.  
Роль «latent autoimmune diabetes in adults» в структуре сахарного диабета у лиц молодого возраста ..... 150

#### COVID-19

Чой Е.Д.  
«Долгий ковид» (постковидный синдром). Механизм возникновения, диагностика и реабилитация ..... 156

Шевяков М.А.  
Актуально ли применение пробиотиков в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19? ..... 165

#### Гинекология

Якушевская О.В.  
Проблема низкой приверженности терапии остеопороза бисфосфонатами: пути решения ..... 175

Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И.  
Негормональная терапия пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в сочетании с гиперплазией эндометрия ..... 182

Якушевская О.В.  
Негормональная коррекция климактерических расстройств ..... 190

Матейкович Е.А., Кукарская И.И., Леголова Т.В.  
Клинико-статистическая оценка репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста Тюменской области и риски невынашивания беременности в условиях Западной Сибири ..... 198

#### Педиатрия

Рациональное питание предотвратит аллергические заболевания ..... 206

Захарова И.Н., Творогова Т.М., Бережная И.В., Пшеничникова И.И., Дмитриева Ю.А., Касьянова А.Н., Мачнева Е.Б., Юдина А.Е., Пупыкина В.В.  
Дифференцированный подход к назначению препаратов декспантенола в практике педиатра ..... 212

Старостина Л.С.  
Место комбинированных мукоактивных препаратов в терапии острых респираторных инфекций у детей ..... 225

#### Практика

Бельская Г.Н., Макаров Г.В., Волковицкая А.Д.  
Ведение пациента с миофасциальным болевым синдромом (синдромом грушевидной мышцы): клиническое наблюдение ..... 234

Хоперская О.В., Енькова Е.В., Киселева Е.В., Шамарин С.В., Сенцова Е.Я.  
Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии ..... 242

## Content

### News, discoveries and events ..... 8

#### Neurology

**Yakovlev E.V., Gnevyshev E.N., Zhivolupov S.A., Smirnov A.A., Zhivolupova Yu.A., Eriskovskaya A.I., Ovsepyan A.L.**  
 Evaluation of the therapeutic efficacy of original and generic meloxicam in the treatment of acute neck pain ..... 25

**Pizova N.V.**  
 Potential use of dimensionhydrinate/cinnarizine combination in the treatment of vertigo ..... 35

**Koloskova A.A., Vorob'eva O.V.**  
 Possibilities of colecalciferol therapy for tension type headache combined with hypovitaminosis D ..... 46

**Pilipovich A.A.**  
 Neck pain: diagnostic and therapeutic features ..... 55

**Vashchenko N.V., Uzhakhov A.M., Bogorodskaya M.V., Korobkova D.Z., Azimova J.E., Skorobogatykh K.V.**  
 Six-month therapy of CGRP monoclonal antibodies in real-world clinical practice: an interim analysis of efficacy and safety data ..... 64

#### Bronchopulmonology

**Vizel A.A., Vizel I.Yu.**  
 Fixed combination of vilanterol triphenatate/fluticasone furoate in the treatment of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a literature review ..... 72

**Demko I.V., Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V.**  
 Experience with the triple fixed combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease ..... 80

#### Gastroenterology

**Pakhomova I.G.**  
 Features of therapeutic correction of GERD: focus on cytoprotection (with a clinical case) ..... 87

**Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K.**  
 Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction ..... 95

**Tikhonov I.N., Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Koloteeva S.N., Sarsenbaeva A.S., Tkachenko L.I., Aronova O.V., Tsvetaeva E.K., Trofimovskaya N.I.**  
 Results of the non-interventional observational program: Influence of Novel COroNavius on the condition of patients with liver and gastrointestinal Tract diseases and the effect of Ursodeoxycholic acid drugs and Rebamipide on the course of COVID-19 infection (CONTUR) ..... 106

#### Endocrinology

**Biryukova E.V., Shinkin M.V.**  
 Men's health and osteoporosis: modern treatment and prevention options ..... 120

**Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A.**  
 Insulin biosimilars in clinical practice ..... 131

**Kononova Yu.A., Bregovskiy V.B., Babenko A.Yu.**  
 Problems of blood glucose self-monitoring in patients with diabetes mellitus ..... 140

**Ovsyannikova A.K., Galenok R.B., Rymar O.B.**  
 The role of "latent autoimmune diabetes in adults" in the structure of diabetes mellitus in young people ..... 150

#### COVID-19

**Choi E.G.**  
 "Long covid" (postcovid syndrome). Mechanism of occurrence, diagnosis and rehabilitation ..... 156

**Shevyakov M.A.**  
 Probiotics: relevant during the coronavirus (COVID-19) infection pandemic? ..... 165

#### Gynecology

**Yakushevskaya O.V.**  
 The problem of low adherence to antiresorptive therapy with bisphosphonates: solutions ..... 175

**Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I.**  
 Non-hormonal therapy of patients with fibrocystic mastopathy in combination with endometrial hyperplasia ..... 182

**Yakushevskaya O.V.**  
 Non-hormonal options for the relief of menopausal disorders ..... 190

**Mateykovich E.A., Kukarskaya I.I., Legalova T.V.**  
 Clinical and statistical assessment of the reproductive health of fertilized women in the Tyumen region and the risks of miscarriage in Western Siberia ..... 198

#### Pediatrics

Balanced diet to prevent allergic diseases ..... 206

**Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Berezhnaya I.V., Pshenichnikova I.I., Dmitrieva Yu.A., Kasyanova A.N., Machneva E.B., Yudina A.E., Pupykina V.V.**  
 Differentiated approach to the prescription of dexpanthenol drugs in the practice of a pediatrician ..... 212

**Starostina L.S.**  
 The place of combined mucoactive drugs in the treatment of acute respiratory infections in children ..... 225

#### Practice

**Belskaya G.N., Makarov G.V., Volkovitskaya A.D.**  
 Management of a patient with myofascial pain syndrome (piriformis syndrome): clinical observation ..... 234

**Khoperskaya O.V., Enkova E.V., Kiseleva E.V., Shamarin S.V., Sentsova E.Y.**  
 Diagnostic markers of human papillomavirus persistence and progression of cervical intraepithelial neoplasia ..... 242

# Оценка терапевтической эффективности оригинального и дженерического мелоксикама в лечении острой боли в шее

Е.В. Яковлев<sup>1,2,3</sup>, Е.Н. Гневывшев<sup>2,4</sup>, С.А. Живолупов<sup>5</sup>, А.А. Смирнов<sup>3</sup>, Ю.А. Живолупова<sup>6</sup>, А.И. Ерисковская<sup>6</sup>✉, yeriskovskaya@gmail.com, А.Л. Овсепьян<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

<sup>2</sup> Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3

<sup>3</sup> Московский государственный областной университет; 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10А, стр. 1

<sup>4</sup> 3-й военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалина, д. 13

<sup>5</sup> Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>6</sup> Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Инструментальная, д. 2

## Резюме

**Введение.** В структуре глобального бремени болезней боль в спине занимает первое место в мире в списке причин нетрудоспособности. Боль в шее является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Неотъемлемой частью стратегии лечения острой боли в шее является применение оригинальных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих высокой доказанной эффективностью.

**Цель.** Провести сравнительный анализ терапевтической эффективности оригинального лекарственного препарата мелоксикам (Мовалис) и его дженерика (Амелотекс) в лечении пациентов с острой неспецифической скелетно-мышечной болью шейной локализации.

**Материалы и методы.** В статье приводится оценка терапевтической эффективности оригинального лекарственного препарата мелоксикам (Мовалис) и его дженерика (Амелотекс) в лечении пациентов с острой болью в шее. Проведен сравнительный анализ результатов лечения 108 пациентов, госпитализированных в филиал медицинского центра «Адмиралтейские верфи» (Санкт-Петербург), в возрасте от 18 до 60 лет (58 мужчин и 50 женщин) с диагнозом «острая дорсалгия шейной локализации» (M54.2 по МКБ-10), средний возраст 42,5 ± 11,1 года.

**Результаты.** Проведенное клинично-неврологическое исследование и статистическая обработка полученных данных показали, что применение препарата Мовалис при лечении пациентов с острой болью в шее оказалось более эффективным по сравнению с применением дженерика (Амелотекс). В группе Мовалиса уровень интенсивности боли и индекс ограничения жизнедеятельности после лечения были достоверно ниже, чем в группе Амелотекса в эквивалентной дозе 15 мг в сутки ( $p < 0,01$ ). Обезболивающее действие в группе больных, получавших Мовалис, было более длительным. Показано достоверное снижение нарушений сна, связанных с болевым синдромом, в группе Мовалиса по сравнению с пациентами группы Амелотекса.

**Выводы.** Выявленное в нашем исследовании отсутствие терапевтической биоэквивалентности между Мовалисом и Амелотексом определяет актуальность выбора препаратов для комплексной терапии пациентов данного профиля. Мультиmodalный подход в стратегии лечения боли в шее, индивидуально-ориентированный на пациента и включающий применение эффективных и безопасных лекарственных средств, физических упражнений, мануальную терапию, является оптимальным.

**Ключевые слова:** эффективное лечение, нестероидный противовоспалительный препарат, мелоксикам, острая боль в шее

**Для цитирования:** Яковлев Е.В., Гневывшев Е.Н., Живолупов С.А., Смирнов А.А., Живолупова Ю.А., Ерисковская А.И., Овсепьян А.Л. Оценка терапевтической эффективности оригинального и дженерического мелоксикама в лечении острой боли в шее. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):25–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-25-33>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Evaluation of the therapeutic efficacy of original and generic meloxicam in the treatment of acute neck pain

Evgeny V. Yakovlev<sup>1,2,3</sup>, Evgeniy N. Gnevyshev<sup>2,4</sup>, Sergey A. Zhivolupov<sup>5</sup>, Alexander A. Smirnov<sup>3</sup>, Yuliya A. Zhivolupova<sup>6</sup>, Angelina I. Eriskovskaya<sup>6</sup>✉, yeriskovskaya@gmail.com, Artur L. Ovsepyan<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121

<sup>2</sup> Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy proezd, St Petersburg, 199226, Russia

<sup>3</sup> Moscow State Regional University; 10A, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia

<sup>4</sup> 3<sup>rd</sup> Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., 192171, Russia, St Petersburg

<sup>5</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

<sup>6</sup> St Petersburg State Electrotechnical University “LETI” named after V.I. Ulyanov (Lenin); 2, Instrumentalnaya St., St Petersburg, 197022, Russia

### Abstract

**Introduction.** In the structure of the global burden of diseases, back pain ranks first in the world in the list of causes of disability. Neck pain is one of the most common diseases of the musculoskeletal system. An integral part of the strategy for the treatment of acute neck pain is the use of original nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with high proven effectiveness.

**Objective.** To conduct a comparative analysis of the therapeutic efficacy of the original drug meloxicam (Movalis) and its generic (Amelotex) in the treatment of patients with acute nonspecific musculoskeletal pain of cervical localization.

**Materials and methods.** The article provides an assessment of the therapeutic effectiveness of the original drug meloxicam (Movalis) and its generic (Amelotex) in the treatment of patients with acute neck pain. Comparative analysis of the results of treatment of 108 patients hospitalized in the Branch of the MC JSC “Admiralteyskie Verfi” aged 18 to 60 years (58 men and 50 women) with a diagnosis of acute dorsalgia of cervical localization (M54.2 according to ICD-10). The average age of patients is  $42.5 \pm 11.1$  years.

**Results.** As a result of the clinical and neurological study and statistical processing of the data obtained, it was found that the use of Movalis in the treatment of patients with acute neck pain was more effective compared to the use of generic (Amelotex). In the Movalis group, the level of pain intensity and the index of disability after treatment was significantly lower than in the Amelotex group at an equivalent dose of 15 mg per day ( $p < 0.01$ ). The analgesic effect in the group of patients receiving Movalis was longer. There was a significant decrease in sleep disorders associated with pain syndrome in the group (Movalis) compared with patients of the second group (Amelotex).

**Conclusions.** The absence of therapeutic bioequivalence between Movalis and Amelotex revealed in our study determines the relevance of the choice of drugs for the complex therapy of patients of this profile. A multimodal approach to the strategy of treating neck pain, individually patient-oriented, including the use of effective and safe medicines, physical exercises, manual therapy, is optimal.

**Keywords:** effective treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drug, meloxicam, acute neck pain

**For citation:** Yakovlev E.V., Gnevyshev E.N., Zhivolupov S.A., Smirnov A.A., Zhivolupova Yu.A., Eriskovskaya A.I., Ovsepyan A.L. Evaluation of the therapeutic efficacy of original and generic meloxicam in the treatment of acute neck pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-25-33>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Боль – одна из самых значимых медико-социальных проблем здравоохранения. Это индивидуальное неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное или напоминающее то, что связано с фактическим или потенциальным повреждением тканей, на которое в той или иной степени влияют биологические, психологические и социальные факторы (International Association for the Study of Pain – IASP, 2021). В структуре глобального бремени болезней боль в спине занимает первое место в мире в списке причин нетрудоспособности (Global Burden of Disease Study – GBDS, 2020). Среди 154 состояний, включенных в исследование расходов на здравоохранение в США за период с 1996 по 2016 г., самыми значимыми были расходы на лечение скелетно-мышечной боли, которые составили 380 млрд долл. в 2016 г. В структуре этих расходов боль в пояснице и шее занимала первое место и составила 134,5 млрд долл. в 2016 г. (Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health Building / Hans Rosling Center – IHME, 2020) [1].

Боль в шее является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата в глобальном масштабе (Европейская федерация боли (European Pain Federation – EFIC, 2021)). Боль в шее чаще регистрируется у женщин по сравнению с мужчинами, в то время как распространенность следует аналогичным траекториям у обоих полов, достигая максимума в возрасте около 50 лет (у женщин – 50–54 года, у мужчин – 45–49 лет) и снижаясь в дальнейшем [2]. Дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника являются

общей чертой у людей, обращающихся за медицинской помощью по поводу боли в шее. Однако хотя боль в шее приписывают дегенеративным изменениям, часто это не так [3]. Боль в позвоночнике также связывают с нарушенной осанкой [4, 5]. Исследования, проведенные среди взрослого и подросткового населения, показывают, что связь между статической формой осанки и болью в шее может быть просто случайной, а не причинной [6, 7]. В совокупности интерпретация позы у пациентов с болью в шее должна выполняться с осторожностью, поскольку взаимосвязь может быть не такой простой, как часто предполагается. Частой особенностью боли в шее является изменение функций мышц шеи [8–10], а также в различной степени нарушение кинестетического чувства [11, 12], снижение вариабельности движений и гибкости туловища [13, 14]. Боль другой локализации, тягостные мысли, негативные эмоции и проблемы со сном могут быть связаны с постоянной болью в шее, и, если они присутствуют, их следует учитывать в стратегии лечения [15, 16].

Неотъемлемой частью такой стратегии является применение оригинальных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих высокой доказанной эффективностью. НПВП являются наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами во всем мире и широко используются для лечения пациентов с болью в спине шейной и пояснично-крестцовой локализации, поскольку они эффективнее плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли, однако их применение ограничивается побочными эффектами [17, 18]. Существуют убедительные доказательства того, что селективные НПВП, ингибирующие циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2),

имеют статистически значимо меньше побочных эффектов, чем традиционные неселективные НПВП [19].

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ терапевтической эффективности оригинального лекарственного препарата мелоксикам (Мовалис) и его дженерика (Амелотекс) в лечении пациентов с острой неспецифической скелетно-мышечной болью шейной локализации.

#### **Задачи:**

- 1) сформировать однородные группы респондентов, базируясь на критериях включения в исследование;
- 2) оценить терапевтическую эффективность НПВП.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведен сравнительный анализ результатов лечения 108 пациентов, госпитализированных в филиал медицинского центра «Адмиралтейские верфи» (Санкт-Петербург), в возрасте от 18 до 60 лет, из них 58 мужчин и 50 женщин. Средний возраст больных составил  $42,5 \pm 11,1$  года. У всех респондентов была диагностирована острая боль в шее.

Критерии включения в исследование: совершеннолетние лица с ограничением по возрасту до 60 лет; острый вертеброгенный болевой синдром шейной локализации; статико-динамические нарушения позвоночника; рентгенологические признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника.

Критерии исключения из исследования: гиперчувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам мелоксикама; бронхиальная астма; ангионевротический отек или крапивница в анамнезе, вызванные непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–60 мл/мин, а также подтвержденная гиперкалиемия), прогрессирующее заболевание почек; желудочно-кишечное кровотечение, ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; облитерирующий атеросклероз периферических артерий; цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая или застойная сердечная недостаточность; сахарный диабет; редкая наследственная непереносимость галактозы; сопутствующая терапия следующими препаратами: пероральные ГКС, антикоагулянты (в т. ч. варфарин), антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, в т. ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин); длительное использование НПВП; беременность; грудное вскармливание.

Всем пациентам в соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» оформлялось информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. После определения соответствия критериям отбора респонденты были стратифицированы

на две основные группы. Пациенты 1-й группы (52 чел.) получали оригинальный препарат мелоксикам (Мовалис) в дозе 15 мг внутрь один раз в сутки во время еды (до 14 дней). Пациенты 2-й группы (56 чел.) получали дженерик мелоксикама (Амелотекс) в дозе 15 мг внутрь один раз в сутки во время еды (до 14 дней).

Ежедневно в условиях круглосуточного стационара клиники всем респондентам, наряду с оценкой неврологического статуса, проводилась оценка выраженности болевого синдрома с применением визуальной аналоговой шкалы (Visual Analogue Scale – VAS), цифровой рейтинговой (числовой) шкалы (Neurological Rating Scale – NRS). Кроме того, нами использовался универсальный опросник боли (Pain Detect) для детализации характеристик болевого синдрома. С целью верификации боли выполнялись биомеханические тесты позвоночника: тесты ротации при максимальном сгибании и разгибании головы, тестирование функций сегментов шейного отдела позвоночника, перкуSSIONный тест, тест компрессии межпозвонковых отверстий, тест Сото – Холла (Soto-Hall), тест О’Донахью (O’Donoghue), проба Вальсальвы (Valsalva); компрессионный тест Джексона (Jackson); тест давления на плечевой сустав (Upper Limb Tension Test – ULTT). Для определения ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее использовался опросник NDI (Neck Disability Index).

Всем пациентам проводилось рентгенографическое исследование шейного отдела позвоночника в двух проекциях с функциональными пробами. По необходимости выполнялись магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника с целью исключения компрессии спинного мозга и корешковых нервов, а также компьютерная томография (КТ) с целью исключения костно-деструктивных и травматических изменений шейного отдела позвоночника. Всем пациентам в соответствии с федеральными стандартами и клиническими рекомендациями проводили необходимые лабораторные исследования.

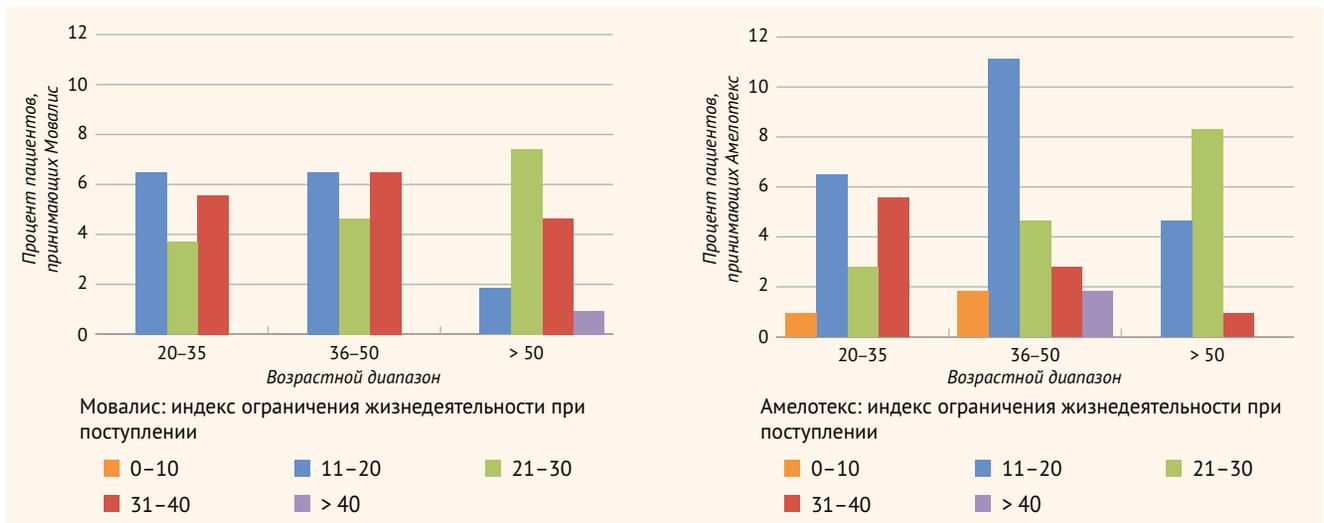
Для математико-статистической обработки данные были внесены в базу с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Анализ и визуализация данных выполнены с использованием языка программирования Python, а также модулей Seaborn и Plotly. Статистическая значимость различий между группами определена с применением t-теста, средствами модуля Python SciPy.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Математико-статистическая обработка полученных результатов нашего исследования не выявила значимой разницы как между индексами ограничения жизнедеятельности, так и с уровнем интенсивности болевого синдрома пациентов обеих групп при поступлении в стационар клиники ( $p > 0,01$ ) (рис. 1–4). При этом достоверных различий больных в обеих изучаемых группах по возрастному диапазону также не было ( $p > 0,01$ ,  $p\_value = 0,94$ ) (рис. 1, 2). В 1-й и 2-й группе исследуемой выборки распределение пациентов по уровню интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале не имело статистически значимой разницы (рис. 3, 4).

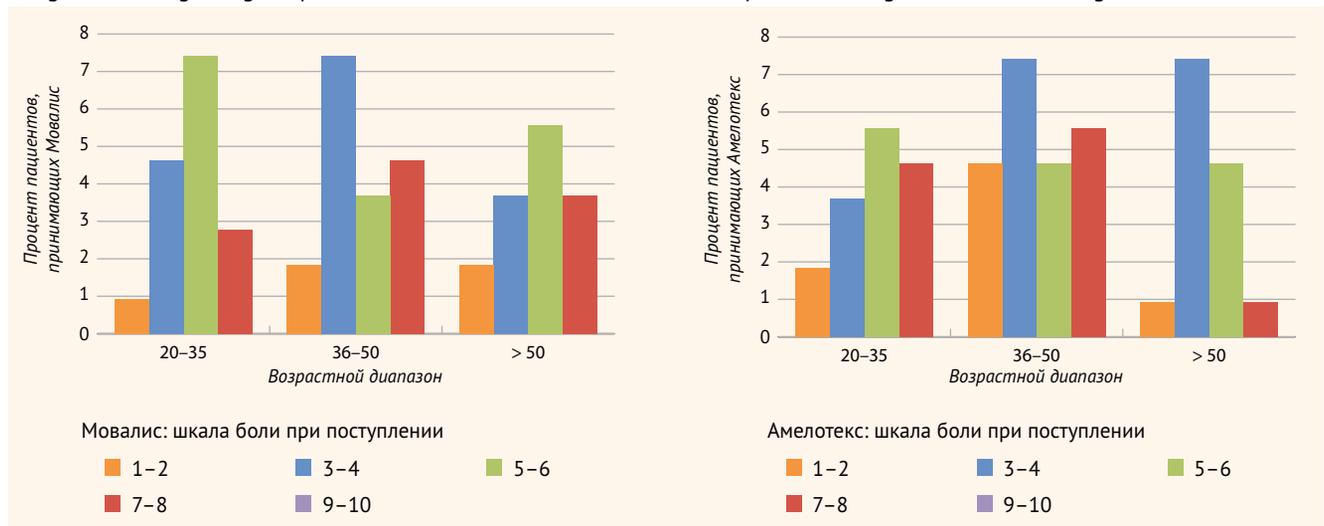
● **Рисунок 1.** Состояние больных в обеих группах при поступлении по индексу ограничения жизнедеятельности в зависимости от возраста

● **Figure 1.** The condition of patients in both groups at admission according to the index of disability, depending on age



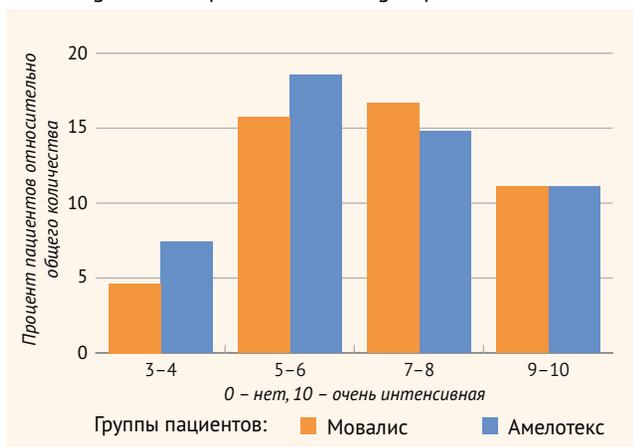
● **Рисунок 2.** Возрастной диапазон больных в момент поступления в стационар по визуально-аналоговой шкале

● **Figure 2.** The age range of patients at the time of admission to the hospital according to the visual-analog scale



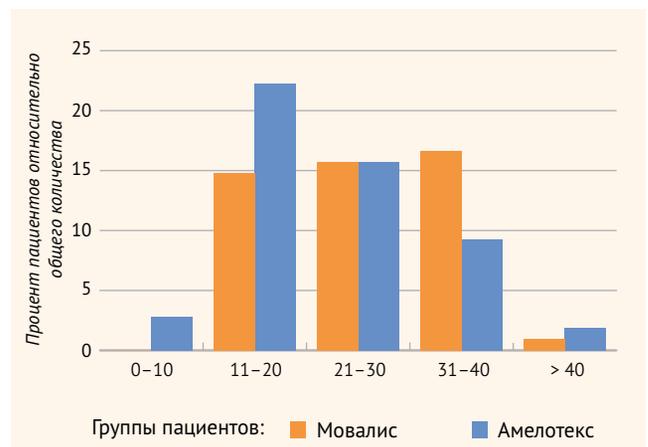
● **Рисунок 3.** Уровень интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале у больных обеих групп при поступлении

● **Figure 3.** The level of intensity of the pain syndrome according to VAS in patients of both groups at admission

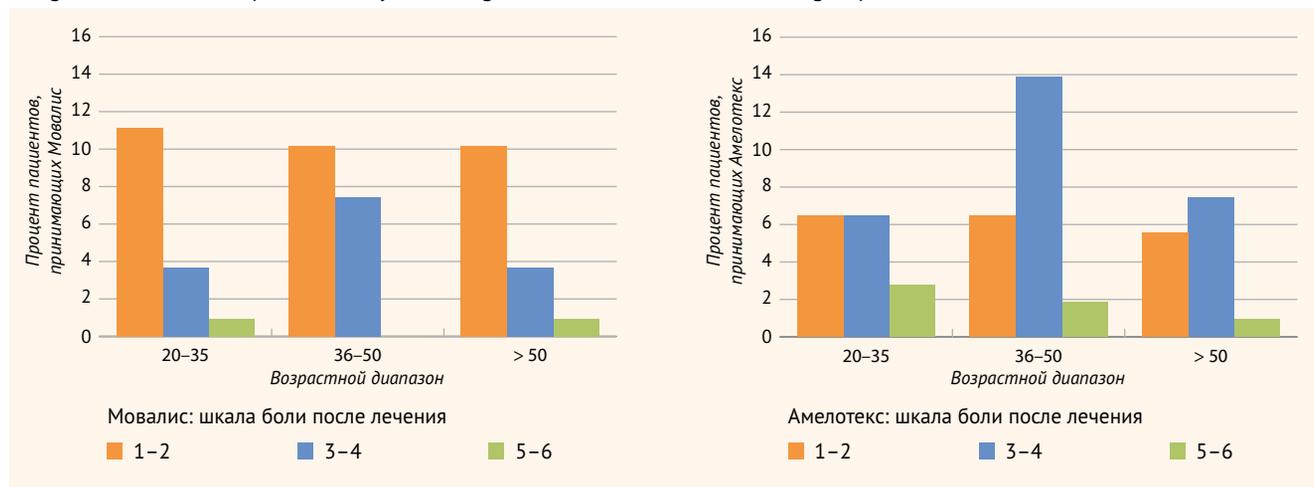


● **Рисунок 4.** Индекс ограничения жизнедеятельности у больных в двух группах при поступлении

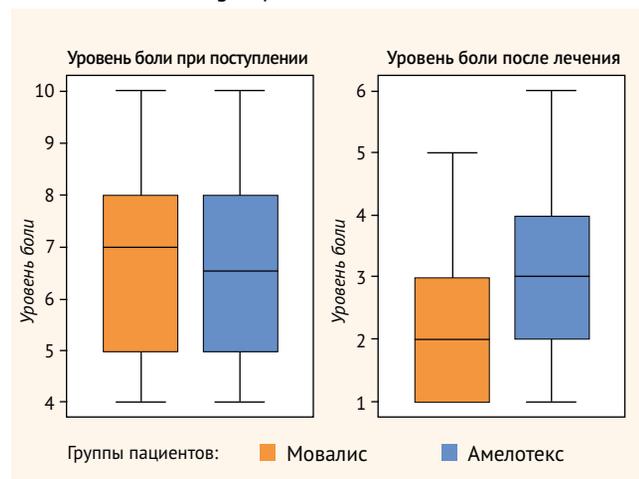
● **Figure 4.** Index of disability in patients in two groups at admission



- **Рисунок 5.** Уровень интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале после лечения в обеих группах
- **Figure 5.** The level of pain intensity according to VAS after treatment in both groups

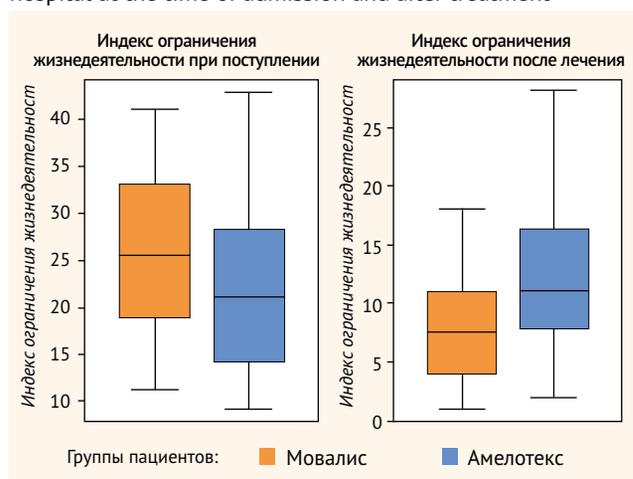


- **Рисунок 6.** Уровень боли по визуально-аналоговой шкале в момент поступления в двух группах
- **Figure 6.** The level of pain according to VAS at the time of admission in two groups



Терапевтическая эффективность в исследуемых группах показала статистически достоверные различия. Как видно на представленных диаграммах, через 5 дней от начала проводимой терапии в 1-й и 2-й группе выраженный болевой синдром в шее регрессировал. При этом в группах отсутствовали показатели по уровню интенсивности боли 7 и более баллов по VAS. В 1-й группе у большинства респондентов, получавших Мовалис, во всех возрастных категориях уровень боли после лечения составил 1–2 балла (рис. 5). В 1-й группе интенсивность болевого синдрома в диапазоне 5–6 баллов отмечалась всего лишь у 2 чел. (4% из группы), а во 2-й группе у 6 чел. (11% из группы). В 1-й группе лечения у 65% пациентов уровень боли составил 1–2 балла, а во 2-й группе, получавшей Амелотекс, – 36% (20 пациентов). При поступлении статистически значимой разницы между уровнями боли у пациентов двух групп не было ( $p > 0,01$ ). Анализ уровней боли пациентов после лечения показал статистически значимую разницу ( $p < 0,01$ ) между уровнями боли пациентов после лечения Мовалисом и Амелотексом (рис. 6).

- **Рисунок 7.** Индекс ограничения жизнедеятельности у больных в обеих группах в стационаре в момент поступления и после лечения
- **Figure 7.** Index of disability in patients in both groups in the hospital at the time of admission and after treatment



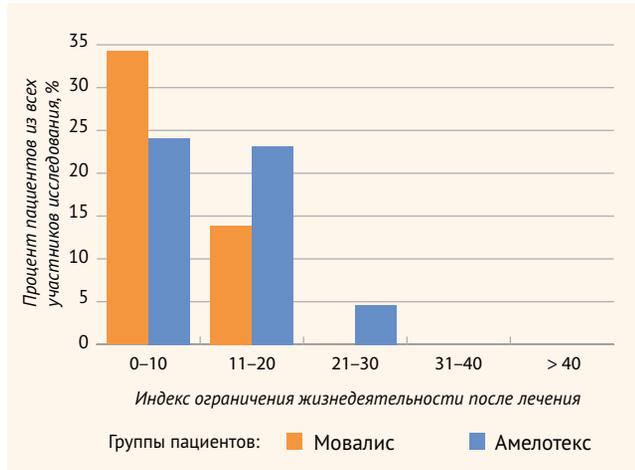
Аналогичные результаты были получены при сравнении индексов ограничения жизнедеятельности. При поступлении статистически значимой разницы между двумя группами выявлено не было ( $p > 0,01$ ). После лечения индексы ограничения жизнедеятельности для двух групп статистически различимы (рис. 7).

Индекс ограничения жизнедеятельности в диапазоне 0–10 в группе Мовалиса был выявлен у 37 пациентов из 52 (71% из группы), в группе Амелотекса – у 26 пациентов из 56 (46% из группы).

На представленных рисунках показано, что в группе Мовалиса уровень болевого синдрома после лечения и индекс ограничения жизнедеятельности после терапии были достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем в группе Амелотекса (рис. 8, 9).

Необходимо отметить, что количество пациентов с нарушением сна при использовании оригинального препарата Мовалис составило 16 чел. (31% из группы), а при использовании воспроизведенного препарата Амелотекс – 35 чел. (62% из группы). В исследуемых груп-

- **Рисунок 8.** Индекс ограничения жизнедеятельности у больных в двух группах после лечения
- **Figure 8.** Index of disability in patients in two groups after treatment



пах анальгетический эффект оригинального мелоксикама (Мовалис) был более пролонгированным, а также более эффективным в отношении регресса болевого синдрома в ночное время суток. Результаты исследования показали снижение расстройств сна в группе Мовалис более чем в 2 раза в сравнении со 2-й группой респондентов, использовавших Амелотекс (рис. 10).

## ОБСУЖДЕНИЕ

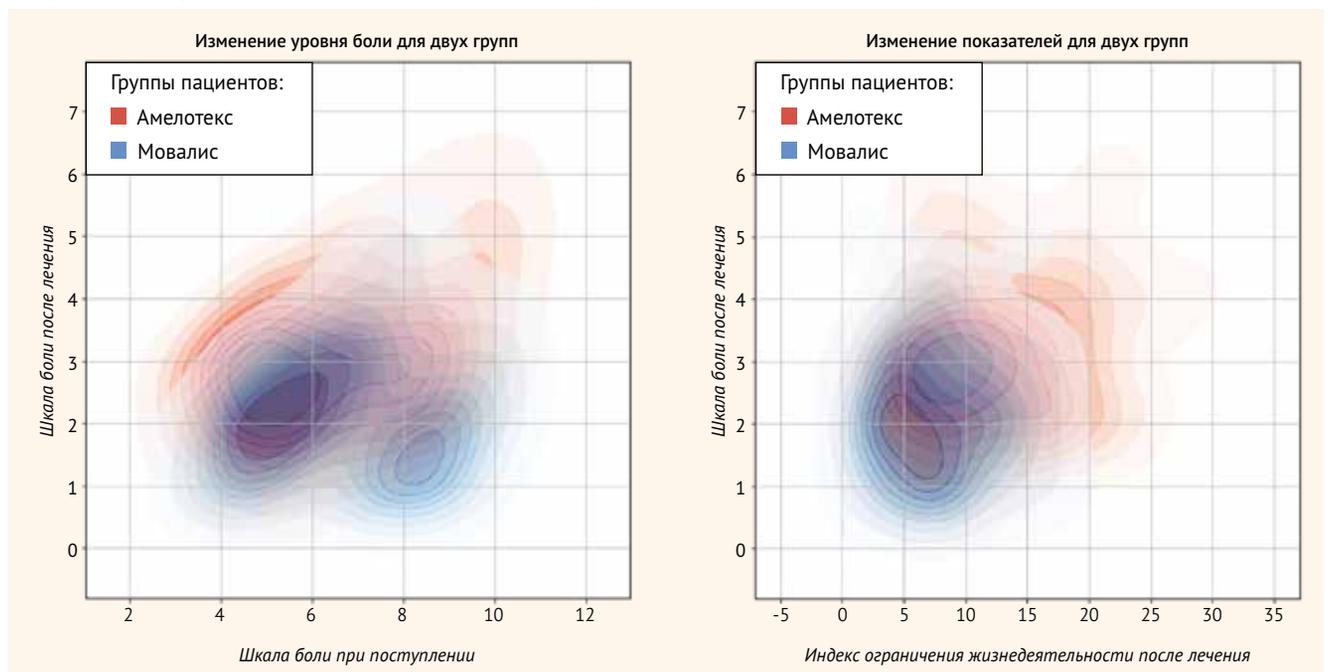
Одной из отличительных особенностей современного отечественного фармацевтического рынка является преобладание дженерических лекарственных средств (ЛС) как импортного, так и отечественного производства (78–95% от общего объема продаж); тогда как в некоторых зарубеж-

ных странах их применение ограничивается законодательно (в США – не более 27%, в Германии – не более 35%) [20]. В связи с этим в официальных материалах Всемирной организации здравоохранения подчеркивается необходимость доказывать качество дженериков при их регистрации: производство с соблюдением принципов надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP), снабжение адекватной инструкцией по медицинскому применению и соответствие терапевтически эквивалентным аналогичным ЛС, уже находящимся на фармацевтическом рынке. Но, как показывает клиническая практика, оригинальные и дженерические ЛС существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций [21]. В связи с этим для подтверждения терапевтической эквивалентности препаратов необходимо проведение сравнительных клинических исследований, которые должны соответствовать современным требованиям доказательной медицины [22].

В настоящем исследовании изучена терапевтическая эффективность применения двух производных мелоксикама: оригинального препарата Мовалис и воспроизведенного дженерика Амелотекс в лечении пациентов с цервикалгией (M54.2). Основной целью исследования был сравнительный анализ терапевтической эффективности вышеуказанных препаратов в аспекте быстрого уменьшения болевого синдрома (оптимальный срок до 5 суток, но не более 14) и восстановления нарушенных статико-динамических функций позвоночника.

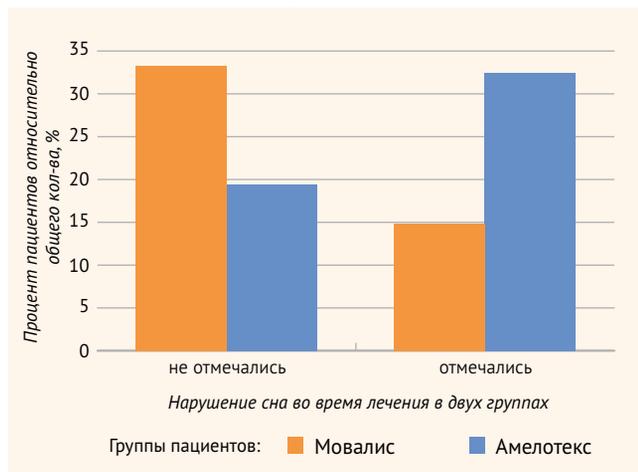
Выбор лекарственных средств не был случайным: они занимают лидирующее место на фармакологическом рынке Российской Федерации и позиционируются как препараты, обладающие умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 (золотая середина). Оригинальный

- **Рисунок 9.** Изменение уровня боли у пациентов в двух группах после лечения
- **Figure 9.** Change in levels of pain in patients from two groups after treatment



● **Рисунок 10.** Процентное соотношение количества пациентов с расстройствами сна в исследуемых группах

● **Figure 10.** Percentage ratio of the number of patients with sleep disorder in the study groups



мелоксикам (Мовалис) производится согласно правилам производства лекарственных средств Европейского Сообщества (GMP). Мелоксикам является производным эноловой кислоты с большим периодом полувыведения: максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) в плазме после приема 15 мг достигается через 5–6 ч, время полувыведения составляет 20–24 ч, поэтому препарат назначают однократно по 7,5 или 15 мг/сут. В отличие от других ингибиторов ЦОГ-2, например коксибов, мелоксикам контактирует с верхней, а не с боковой частью канала ЦОГ-2; практически полностью связывается с белками плазмы (99,5%), а его концентрация в синовиальной жидкости составляет 45–57% от концентрации в плазме. Коэффициент селективности для мелоксикама равен 18, средняя доля ингибирования *in vivo* ЦОГ-2 – 77,5%, ЦОГ-1 – 53% [23]. Это принципиально, поскольку выбор НПВП в клинической практике в настоящее время необходимо рассматривать в первую очередь с позиции стратификации рисков осложнений со стороны системы кровообращения и желудочно-кишечного тракта.

Эффективность мелоксикама при лечении больных остеоартрозом любой локализации сопоставима с таковой для ряда традиционных НПВП (диклофенак, пироксикам)

при более благоприятном профиле воздействия на желудочно-кишечный тракт по сравнению с вышеуказанными препаратами. Однако однозначно утверждать это некорректно, поскольку такое предположение об эффектах мелоксикама на желудочно-кишечный тракт появилось после завершения двух крупных кратковременных (28 дней) исследований – MELISSA и SELECT, где препарат использовался в редкой для него низкой дозе – 7,5 мг/сут [24].

В нашем исследовании оба препарата продемонстрировали достаточную терапевтическую эффективность, выражающуюся в снижении интенсивности болевого синдрома и улучшении повседневной активности у большинства пациентов. Однако применение препарата Мовалис при лечении пациентов с острой неспецифической скелетно-мышечной болью в шее оказалось более эффективным по сравнению с применением дженерика (Амелотекс), а именно: в первой группе (Мовалис) уровень интенсивности болевого синдрома и индекс ограничения жизнедеятельности после проводимой терапии были достоверно ниже в сравнении со второй группой воспроизведенного мелоксикама (Амелотекс) ( $p < 0,01$ ). У пациентов группы Мовалис обезболивающий эффект был более продолжительным, а также более эффективным с позиции контроля боли в ночное время, на что указывает значимое снижение нарушений сна (более чем в 2 раза) в сравнении с группой пациентов, получавших Амелотекс в суточной дозе 15 мг.

Мовалис показал свою эффективность в лечении пациентов с неспецифической скелетно-мышечной поясничной болью [25], а также с острой болью в шее. Выявленное в нашем исследовании отсутствие терапевтической биоэквивалентности между Мовалисом и Амелотексом определяет актуальность выбора препаратов для комплексной терапии пациентов данного профиля. Мультиmodalный подход в стратегии лечения боли в шее, индивидуально-ориентированный на пациента и включающий применение эффективных и безопасных лекарственных средств, физических упражнений, мануальную терапию, является оптимальным.

Поступила / Received 03.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2021

Принята в печать / Accepted 26.11.2021

#### Список литературы

- Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996–2016. *JAMA*. 2020;323(9):863–884. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>.
- Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Buchbinder R., Mansournia M.A., Bettampadi D. et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*. 2020;368:m791. <https://doi.org/10.1136/bmj.m791>.
- Farrell S.F., Smith A.D., Hancock M.J., Webb A.L., Sterling M. Cervical spine findings on MRI in people with neck pain compared with pain-free controls: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(6):1638–1654. <https://doi.org/10.1002/jmri.26567>.
- Korakakis V., O'Sullivan K., O'Sullivan P.B., Evagelinou V., Sotiralis Y., Sideris A. et al. Physiotherapist perceptions of optimal sitting and standing posture. *Musculoskeletal Sci Pract*. 2019;39:24–31. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.11.004>.
- Slater D., Korakakis V., O'Sullivan P., Nolan D., O'Sullivan K. "Sit Up Straight": Time to Re-evaluate. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2019;49(8):562–564. <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.0610>.
- Grob D., Frauenfelder H., Mannion A.F. The association between cervical spine curvature and neck pain. *Eur Spine J*. 2007;16(5):669–678. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-0254-1>.
- Richards K.V., Beales D.J., Smith A.J., O'Sullivan P.B., Straker L.M. Neck Posture Clusters and Their Association with Biopsychosocial Factors and Neck Pain in Australian Adolescents. *Phys Ther*. 2016;96(10):1576–1587. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150660>.
- Castelein B., Cools A., Parlevliet T., Cagnie B. Are chronic neck pain, scapular dyskinesis and altered scapulothoracic muscle activity interrelated? A case-control study with surface and fine-wire EMG. *J Electromyogr Kinesiol*. 2016;31:136–143. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2016.10.008>.
- Christensen S.W., Hirata R.P., Graven-Nielsen T. Altered pain sensitivity and axioscapular muscle activity in neck pain patients compared with healthy controls. *Eur J Pain*. 2017;21(10):1763–1771. <https://doi.org/10.1002/ejp.1088>.
- Falla D. Unravelling the complexity of muscle impairment in chronic neck pain. *Man Ther*. 2004;9(3):125–133. <https://doi.org/10.1016/j.math.2004.05.003>.
- De Vries J., Ischebeck B.K., Voogt L.P., van der Geest J.N., Janssen M., Frens M.A., Kleinrensink G.J. Joint position sense error in people with neck pain: A systematic review. *Man Ther*. 2015;20(6):736–744. <https://doi.org/10.1016/j.math.2015.04.015>.
- Stanton T.R., Leake H.B., Chalmers K.J., Moseley G.L. Evidence of Impaired Proprioception in Chronic, Idiopathic Neck Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2016;96(6):876–887. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150241>.

13. Alsultan F., De Nunzio A.M., Rushton A., Heneghan N.R., Falla D. Variability of neck and trunk movement during single- and dual-task gait in people with chronic neck pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020;72:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.11.019>.
14. Falla D., Gizzi L., Parsa H., Dieterich A., Petzke F. People with Chronic Neck Pain Walk with a Stiffer Spine. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(4):268–277. <https://doi.org/10.1016/j.jospt.2017.6768>.
15. Liu F., Fang T., Zhou F., Zhao M., Chen M., You J. et al. Association of Depression/Anxiety Symptoms with Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Literature in China. *Pain Res Manag*. 2018;3259431. <https://doi.org/10.1155/2018/3259431>.
16. Park S.J., Lee R., Yoon D.M., Yoon K.B., Kim K., Kim S.H. Factors associated with increased risk for pain catastrophizing in patients with chronic neck pain: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4698. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004698>.
17. Van der Gaag W.H., Roelofs P.D., Enthoven W.T., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>.
18. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD012087. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012087>.
19. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD007400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>.
20. Жукова Д.Я., Ковальская Г.Н. Оригинальные и дженерические лекарственные средства в терапевтической практике. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;106(7):96–102. Режим доступа: <http://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/47/2011-7>.
21. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Основные направления в оптимизации лечения болевых синдромов у неврологических больных: нейрофизиологический анализ, топико-нозологическая интерпретация, алгоритм формирования болезньюмодифицирующей комплексной терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):15–23. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/78e/78e997455000ff1de166427e2640f280.pdf>.
22. Downie A.S., Hancock M.J., Rzewuska M., Williams C.M., Lin C.C., Maher C.G. Trajectories of acute low back pain: a latent class growth analysis. *Pain*. 2016;157(1):225–234. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000351>.
23. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. *Общая и частная клиническая фармакология*. М.: Ремедиум; 2006. 807 с.
24. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., Bégau B. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998;37(9):937–945. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.9.937>.
25. Яковлев Е.В., Леонтьев О.В., Живолупов С.А., Гневывшев Е.Н., Смирнов А.А., Живолупова Ю.А., Самарцев И.Н. Сравнительная характеристика клинической эффективности оригинального препарата Мовалис и Амелотекса в лечении неспецифической поясничной боли. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(7):56–62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007156>.

## References

1. Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996–2016. *JAMA*. 2020;323(9):863–884. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>.
2. Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Buchbinder R., Mansournia M.A., Bettampadi D. et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*. 2020;368:m791. <https://doi.org/10.1136/bmj.m791>.
3. Farrell S.F., Smith A.D., Hancock M.J., Webb A.L., Sterling M. Cervical spine findings on MRI in people with neck pain compared with pain-free controls: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(6):1638–1654. <https://doi.org/10.1002/jmri.26567>.
4. Korakakis V., O'Sullivan K., O'Sullivan P.B., Evagelinou V., Sideris A. et al. Physiotherapist perceptions of optimal sitting and standing posture. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019;39:24–31. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.11.004>.
5. Slater D., Korakakis V., O'Sullivan P., Nolan D., O'Sullivan K. "Sit Up Straight": Time to Re-evaluate. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2019;49(8):562–564. <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.0610>.
6. Grob D., Frauenfelder H., Mannion A.F. The association between cervical spine curvature and neck pain. *Eur Spine J*. 2007;16(5):669–678. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-0254-1>.
7. Richards K.V., Beales D.J., Smith A.J., O'Sullivan P.B., Straker L.M. Neck Posture Clusters and Their Association with Biopsychosocial Factors and Neck Pain in Australian Adolescents. *Phys Ther*. 2016;96(10):1576–1587. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150660>.
8. Castelein B., Cools A., Parlevliet T., Cagnie B. Are chronic neck pain, scapular dyskinesia and altered scapulothoracic muscle activity interrelated?: A case-control study with surface and fine-wire EMG. *J Electromyogr Kinesiol*. 2016;31:136–143. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2016.10.008>.
9. Christensen S.W., Hirata R.P., Graven-Nielsen T. Altered pain sensitivity and axio-shoulder muscle activity in neck pain patients compared with healthy controls. *Eur J Pain*. 2017;21(10):1763–1771. <https://doi.org/10.1002/ejp.1088>.
10. Falla D. Unravelling the complexity of muscle impairment in chronic neck pain. *Man Ther*. 2004;9(3):125–133. <https://doi.org/10.1016/j.math.2004.05.003>.
11. De Vries J., Ischebeck B.K., Voogt L.P., van der Geest J.N., Janssen M., Frens M.A., Kleinrensink G.J. Joint position sense error in people with neck pain: A systematic review. *Man Ther*. 2015;20(6):736–744. <https://doi.org/10.1016/j.math.2015.04.015>.
12. Stanton T.R., Leake H.B., Chalmers K.J., Moseley G.L. Evidence of Impaired Proprioception in Chronic, Idiopathic Neck Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2016;96(6):876–887. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150241>.
13. Alsultan F., De Nunzio A.M., Rushton A., Heneghan N.R., Falla D. Variability of neck and trunk movement during single- and dual-task gait in people with chronic neck pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020;72:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.11.019>.
14. Falla D., Gizzi L., Parsa H., Dieterich A., Petzke F. People with Chronic Neck Pain Walk with a Stiffer Spine. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(4):268–277. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.6768>.
15. Liu F., Fang T., Zhou F., Zhao M., Chen M., You J. et al. Association of Depression/Anxiety Symptoms with Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Literature in China. *Pain Res Manag*. 2018;3259431. <https://doi.org/10.1155/2018/3259431>.
16. Park S.J., Lee R., Yoon D.M., Yoon K.B., Kim K., Kim S.H. Factors associated with increased risk for pain catastrophizing in patients with chronic neck pain: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4698. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004698>.
17. Van der Gaag W.H., Roelofs P.D., Enthoven W.T., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>.
18. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD012087. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012087>.
19. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD007400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>.
20. Zhukova D.Ya., Koval'skaya G.N. Original and generic medicines in therapeutic practice. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2011;106(7):96–102. (In Russ.) Available at: <http://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/47/2011-7>.
21. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Yakovlev E.V. The main directions in optimizing the treatment of pain syndromes in neurological patients: neurophysiological analysis, topical-nosological interpretation, algorithm for the formation of disease-modifying complex therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):15–23. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/78e/78e997455000ff1de166427e2640f280.pdf>.
22. Downie A.S., Hancock M.J., Rzewuska M., Williams C.M., Lin C.C., Maher C.G. Trajectories of acute low back pain: a latent class growth analysis. *Pain*. 2016;157(1):225–234. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000351>.
23. Belousov Y.B., Gurevich K.G. *General and private clinical pharmacology*. Moscow: Remedium; 2006. 807 p. (In Russ.).
24. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., Bégau B. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998;37(9):937–945. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.9.937>.
25. Yakovlev E.V., Leontyev O.V., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N., Smirnov A.A., Zhivolupova Y.A., Samartsev I.N. Comparative characteristic of clinical efficacy of the original drug Movalis and its generic Amelotex in the treatment of non-specific lumbar pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007156>.

## Информация об авторах:

**Яковлев Евгений Васильевич**, к.м.н., заведующий неврологическим отделением, Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; и. о. заведующего кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин, Московский государственный областной университет; 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10А, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; [vmeda-ev@mail.ru](mailto:vmeda-ev@mail.ru)

**Гневывшев Евгений Николаевич**, к.м.н., начальник неврологического отделения, 3-й военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13; доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; [evg-gnevyshev@yandex.ru](mailto:evg-gnevyshev@yandex.ru)

**Живолупов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>; [peroslava@yandex.ru](mailto:peroslava@yandex.ru)

**Смирнов Александр Александрович**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фундаментальных медицинских дисциплин, Московский государственный областной университет; 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10А, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>; [savmeda@yandex.ru](mailto:savmeda@yandex.ru)

**Живолупова Юлия Александровна**, старший преподаватель кафедры биотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Инструментальная, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4027-886X>; [iulia.zhivolupova@gmail.ru](mailto:iulia.zhivolupova@gmail.ru)

**Ерисковская Ангелина Игоревна**, студент, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Инструментальная, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4874-4618>; [yeriskovskaya@gmail.com](mailto:yeriskovskaya@gmail.com)

**Овсепьян Артур Левонович**, биомедицинский инженер, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Инструментальная, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4050-214X>; [aqturovsepyan@gmail.com](mailto:aqturovsepyan@gmail.com)

### **Information about the authors:**

**Evgeny V. Yakovlev**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121; Acting Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional University; 10A, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; [vmada-ev@mail.ru](mailto:vmada-ev@mail.ru)

**Evgeniy N. Gnevyshev**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, 3<sup>rd</sup> Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., 192171, Russia, St Petersburg; Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; [evg-gnevyshev@yandex.ru](mailto:evg-gnevyshev@yandex.ru)

**Sergey A. Zhivolupov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>; [peroslava@yandex.ru](mailto:peroslava@yandex.ru)

**Alexander A. Smirnov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional University; 10A, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>; [savmeda@yandex.ru](mailto:savmeda@yandex.ru)

**Yuliya A. Zhivolupova**, Senior Lecturer, Department of Biotechnical Systems, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I. Ulyanov (Lenin); 2, Instrumentalnaya St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4027-886X>; [iulia.zhivolupova@gmail.ru](mailto:iulia.zhivolupova@gmail.ru)

**Angelina I. Eriskovskaya**, Student, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I. Ulyanov (Lenin); 2, Instrumentalnaya St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4874-4618>; [yeriskovskaya@gmail.com](mailto:yeriskovskaya@gmail.com)

**Artur L. Ovsepyan**, Biomedical Engineer, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I. Ulyanov (Lenin); 2, Instrumentalnaya St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4050-214X>; [aqturovsepyan@gmail.com](mailto:aqturovsepyan@gmail.com)

# Возможности использования комбинации «дименгидринат + циннаризин» в терапии головокружений

**Н.В. Пизова**, pizova@yandex.ru

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

## Резюме

Головокружение достаточно частая жалоба, с которой пациенты обращаются к врачам разного профиля, и особенно к врачам общей практики, неврологам, оториноларингологам. Головокружение представляет собой иллюзию движений самого человека или окружающих предметов вокруг него. Головокружение является симптомом большого круга заболеваний, как доброкачественных, так и угрожающих жизни большого. Головокружение может иметь разные причины, и предлагаемое лечение должно зависеть от причины. Из-за многофакторной этиологии медицинской помощи многие пациенты получают недостаточное лечение в рамках первичной медико-санитарной помощи, особенно при первом обращении. Основными причинами головокружения являются доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный неврит, вестибулярная мигрень и сосудистые заболевания головного мозга. У пациентов с другими расстройствами, такими как депрессия и синдром гипервентиляции, могут присутствовать жалобы на несистемное головокружение. Дифференциальный диагноз головокружения можно проводить с помощью простых в выполнении тестов во время физического осмотра, включая оценку нистагма, маневр Дикса – Холлпайка и измерение артериального давления при проведении ортостатических проб. Лечение пациентов с жалобами на головокружение включает медикаментозную и немедикаментозную терапию в зависимости от установленной нозологической формы. Однако из-за многофакторной этиологии многие пациенты получают недостаточное лечение в рамках первичной медико-санитарной помощи, особенно при первом обращении. Одним из препаратов для симптоматического лечения головокружения различного генеза у взрослых является комбинация дименгидрината с циннаризином.

**Ключевые слова:** головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный неврит, вестибулярная мигрень, симптоматическое лечение, комбинированный препарат дименгидрината с циннаризином

**Для цитирования:** Пизова Н.В. Возможности использования комбинации «дименгидринат + циннаризин» в терапии головокружений. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):35–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-35-44>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Potential use of dimensionhydrinate/cinnarizine combination in the treatment of vertigo

**Nataliia V. Pizova**, pizova@yandex.ru

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

## Abstract

Vertigo is a fairly common complaint with which patients present to physicians of various profiles, and especially to general practitioners, neurologists, and otorhinolaryngologists. Vertigo is a condition where a person has the illusion of movement or of surrounding objects moving when they are not. Vertigo is a symptom of a wide range of diseases, both benign and life-threatening. Vertigo can have a variety of causes, and the suggested treatment should depend on the cause. Due to the multifactorial etiology of medical care, many patients receive inadequate treatment under the primary healthcare scheme, especially during initial presentation. The main causes of vertigo are benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, vestibular neuritis, vestibular migraine, and cerebrovascular diseases. Patients with other disorders, such as depression and hyperventilation syndrome, may present with complaints of nonrotary vertigo. Differential diagnosis of vertigo can be made using easy-to-perform tests during physical examination, including assessment of nystagmus, Dix-Hallpike maneuver, and blood pressure measurements with head-up tilt table tests. Treatment of patients with complaints of vertigo includes drug and non-drug therapy, depending on the established nosological form. However, due to the multifactorial etiology, many patients receive inadequate treatment under the primary healthcare scheme, especially during initial presentation. The dimensionhydrinate/cinnarizine combination is one of the drugs for the symptomatic treatment of vertigo of various origins in adults.

**Keywords:** vertigo, Meniere's disease, vestibular neuritis, vestibular migraine, symptomatic treatment, a combination drug of cinnarizine with dimenhydrinate

**For citation:** Pizova N.V. Potential use of dimensionhydrinate/cinnarizine combination in the treatment of vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-35-44>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Головокружение – один из наиболее распространенных симптомов в общей медицине и неврологии [1]. Головокружение – очень частый симптом, по поводу которого обращаются за медицинской помощью [2, 3]. Эпизодическое или постоянное головокружение ухудшает качество жизни. Диагностика синдромов головокружения особенно сложна, поскольку причины развития головокружения многочисленны и часто бывает трудно при первом обращении выставить правильный диагноз. Головокружение само по себе не является заболеванием, это симптомы различных синдромов и расстройств, нарушающих функцию равновесия. Головокружение и нарушение равновесия могут быть следствием сложных нарушений в центральной и периферической нервной системах [4].

Сообщается, что около 7,4% взрослого населения в целом испытывают головокружение в течение своей жизни [5, 6]. Около 15–20% взрослых испытывают головокружение ежегодно [7–9]. Распространенность головокружения увеличивается с возрастом, что приводит к неуклонному росту заболеваемости из-за глобального увеличения общей продолжительности жизни. В целом головокружение может вызывать значительные ограничения пациентов в повседневной деятельности, что приводит к снижению их качества жизни [10, 11].

## ТИПОЛОГИЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЙ

На сегодняшний день в большинстве руководств по первичной медико-санитарной помощи используется типология головокружения, предложенная D. Drachman, C. Hart в 1972 г. [12]. Выделяют четыре подтипа головокружения: истинное (или вестибулярное) головокружение, ощущение дурноты, ощущение приближающейся потери сознания и нарушение равновесия (неустойчивость при ходьбе). Данная типология в первую очередь основана на том, как пациенты описывают природу своих симптомов, предполагая, что это поможет в понимании этиологии головокружения и, следовательно, будет выбран правильный диагностический поиск [13, 14]. Острое повреждение вестибулярной системы способствует возникновению различных симптомов, связанных с головокружением, таких как постуральный дисбаланс, тошнота, рвота, снижение или потеря слуха, шум в ушах [15, 16]. При оценке пациента с вестибулярными симптомами рекомендуется сосредоточить внимание на временных характеристиках (начало, продолжительность и развитие того или иного вестибулярного симптома) и их триггерах (действиях, движениях или ситуациях, которые провоцируют появление данных симптомов) [17, 18]. Некоторым пациентам сложно описать свой конкретный тип головокружения, и до 40% пациентов

с вестибулярными симптомами в системе первичной медико-санитарной помощи остаются без правильного диагноза [19–21].

В условиях современной действительности были проведены исследования по частоте встречаемости головокружения у пациентов с COVID-19. В многоцентровом итальянском исследовании с участием 185 пациентов с COVID-19 с использованием онлайн-анкеты для выявления наличия шума в ушах и нарушений равновесия было показано, что 18,4% опрошенных сообщили о нарушениях равновесия, 94,1% – о головокружении и 5,9% – о приступах острого головокружения [22]. С другой стороны, M. Korkmaz et al. отметили, что частота вестибулярных симптомов составляла 31,8% в виде головокружения и 6% – в виде истинного головокружения [23]. В двух крупных сериях случаев из Ухани T. Chen et al. выявили головокружение у 8% из 274 подтвержденных пациентов с COVID-19 [24], в то время как L. Mao et al. сообщили о наличии головокружения у 16,8% из 214 пациентов [25]. Исследование в Чикаго с участием 509 пациентов выявило, что у пациентов головокружение наблюдалось в 29,7% случаев в любое время во время заражения COVID-19 [26]. Недавний метаанализ аудиовестибулярных симптомов, связанных с COVID-19, показал, что совокупная распространенность потери слуха составляет 7,6%, тиннитуса – 14,8% и вращательного головокружения – 7,2% [27].

Истинное, или вестибулярное, головокружение представляет собой ощущение мнимого вращения или движения предметов вокруг больного или самого больного в пространстве. Это головокружение в большинстве случаев обусловлено повреждением периферического или центрального отделов вестибулярного анализатора. Остальные типы головокружений, как правило, не связаны с поражением вестибулярной системы, а являются симптомом других состояний, например, ортостатической гипотонии, полиневропатии или тревожного расстройства [28]. В зависимости от длительности вестибулярного эпизода выделяют острое длительное спонтанное головокружение, повторяющееся спонтанное головокружение, повторяющееся позиционное головокружение или хроническое постоянное головокружение и нарушение равновесия (табл. 1) [29].

Вестибулярное головокружение может быть обусловлено поражением центральных отделов (вестибулярные ядра ствола мозга, вестибулярные связи и вестибулярные центры головного мозга) или периферических отделов (вестибулярный нерв и лабиринт) вестибулярной системы.

Периферическое головокружение встречается чаще, чем центральное. Головокружение, иллюзия собственного движения и/или воспринимаемого движения окружающего, относится к симптомам, наиболее часто встречающимся в повседневной клинической практике [30]. При поражении периферического вестибулярного анализатора

● **Таблица 1.** Представление различных типов головокружения и дифференциальный диагноз

● **Table 1.** Presentation of different types of vertigo and differential diagnosis

Тип головокружения	Основной дифференциальный диагноз
Острое длительное спонтанное головокружение	Вестибулярный неврит/лабиринтит Инсульт
Рецидивирующее спонтанное головокружение	Болезнь Меньера Вестибулярная мигрень Психогенное головокружение Вертебробазилярная транзиторная ишемическая атака
Рецидивирующее позиционное головокружение	Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение
Хроническое головокружение и нарушение равновесия	Нейродегенеративные изменения головного мозга Двусторонняя вестибулопатия Психогенное головокружение

ра головокружение нередко сопровождается нарушениями слуха (шум в ушах, снижение слуха), что обусловлено сочетанным поражением улитки или слухового нерва. Нистагм при поражении периферического вестибулярного аппарата обычно горизонтальный, реже – ротаторный. Медленная фаза нистагма направлена в сторону пораженного уха, а быстрая – в противоположную сторону. Нистагм усиливается при отведении глаз в сторону его быстрой фазы.

## ОСНОВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

К четко определенным периферическим вестибулярным нарушениям относятся доброкачественное пароксизмальное головокружение (ДППГ), вестибулярный неврит, болезнь Меньера, для которых доступны специфические медицинские или немедицинские методы лечения [1, 31]. Из них доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) является наиболее распространенным типом головокружения [32, 33].

ДППГ характеризуется пароксизмом головокружения, вызванным изменением положения головы в направлении силы тяжести [34]. ДППГ объясняется миграцией дегенерированных отокониев в полукружные каналы, что делает их чувствительными к движениям головы [35]. ДППГ составляет 24,1% всех обращений в больницу из-за головокружения [36], чаще всего встречается у пожилых женщин с пиком заболеваемости в возрасте 60 лет и соотношением женщин и мужчин 2,4:1 [36]. Частота рецидивов ДППГ составляет 15–20% в год [37, 38]. Несмотря на доброкачественный характер, пациенты с ДППГ заметно ограничены в своей повседневной деятельности [39, 40]. Диагностические критерии ДППГ [41] включают повторяющиеся приступы позиционного головокружения, вызванные сменой положения, и характерный позиционный нистагм. Для диагностики ДППГ используют специальные позиционные тесты (DixHallpike-тест), при выполнении которых врач, в слу-

ности, провоцирует появление симптомов с последующим наблюдением за ними и оценкой вызываемого при этом нистагма [42].

Болезнь Меньера (БМ) – сложное заболевание внутреннего уха, которое клинически проявляется в виде повторяющегося вращательного головокружения, нейросенсорной тугоухости, шума в ушах и ощущения заложенности уха [43]. Болезнь Меньера чаще всего встречается в возрасте от 30 до 60 лет, хотя могут заболеть и более молодые люди. В Европе заболеваемость составляет около 50–200 на 100 000 в год [44]. Распространенность БМ является переменной величиной, в пределах от 3,5 на 100 000 жителей в Японии до 513 на 100 000 в Финляндии [45]. Заболевание демонстрирует различия в распространенности в зависимости от этнического происхождения, чаще наблюдается в европейских, чем в азиатских или американских популяциях [45].

Диагностические критерии для БМ были пересмотрены в 2015 г., и были приняты две диагностические категории: определенная БМ и вероятная БМ (табл. 2).

Повышенное давление жидкости во внутреннем ухе (эндолимфатическая водянка) – характерное патологическое проявление БМ [46]. Хотя предыдущее исследование показало, что этиология эндолимфатической водянки может быть связана с аутоиммунными процессами, аллергией, отягощенной наследственностью и инфекцией, окончательной причины развития этого состояния нет [47]. БМ остается заболеванием, которое трудно диагностировать, особенно на ранних стадиях, из-за отсутствия значимых симптомов.

Вестибулярный неврит – это состояние внезапно возникшего тяжелого системного головокружения с явным ощущением движения предметов, тошнотой и дисбалансом походки, оно является результатом воспаления вестибулярной части восьмого черепного нерва. Исследования

● **Таблица 2.** Диагностические критерии определенной и вероятной болезни Меньера [45]

● **Table 2.** Diagnostic criteria for definite and probable Meniere's disease [45]

Определенная БМ
А. Два или более спонтанных приступа головокружения продолжительностью от 20 мин до 12 ч каждый.
В. Аудиометрически документированная низко- и среднечастотная нейросенсорная тугоухость в одном ухе, определяющая пораженное ухо по крайней мере в одном случае до, во время или после одного из эпизодов головокружения.
С. Колеблющиеся слуховые симптомы (слух, шум в ушах или ощущение заложенности) в пораженном ухе.
Д. Нет других заболеваний, объясняющих эти симптомы
Вероятная БМ
А. Два или более эпизода головокружения продолжительностью от 20 мин до 24 ч каждый.
В. Колеблющиеся слуховые симптомы (слух, шум в ушах или ощущение полноты) в пораженном ухе.
С. Нет других заболеваний, объясняющих эти симптомы

показали, что ВН является третьей по частоте причиной головокружения, составляя примерно 7% случаев головокружения у взрослых [48]. Это считается доброкачественным, самоограничивающимся состоянием, которое обычно длится несколько дней, но для полного исчезновения всех вестибулярных симптомов может потребоваться от нескольких недель до нескольких месяцев [49]. Предполагается, что причина имеет вирусное происхождение [50], но рассматриваются и другие причины: сосудистой этиологии и иммунологического происхождения [51]. Пациенты, скорее всего, отметят предшествующее или сопутствующее вирусное заболевание, но важно отметить, что отсутствие этого анамнеза не исключает заболевания, поскольку, как сообщается, оно отсутствует почти у 50% пациентов [50].

Вестибулярная мигрень (ВМ) – общепринятое название вестибулярных симптомов, причинно связанных с мигренью. ВМ является распространенным заболеванием, которое встречается приблизительно у 10% пациентов с мигренью [52]. Но она не всегда правильно диагностируется как в России, так и за рубежом. В настоящее время представлены диагностические критерии ВМ (табл. 3) [53].

Недавнее исследование, проведенное в специализированном центре головокружения, показало, что направляющие врачи подозревали наличие ВМ только у 1,8% молодых пациентов, тогда как диагноз был поставлен у 20,2% [55]. ВМ встречается в 1,5–5 раз чаще у женщин, чем у мужчин [56–58]. Недавно было высказано предположение, что ВМ имеет генетическую причину, а именно аутосомно-доминантный тип наследования со сниженной пенетрантностью у мужчин [59].

Вариабельность клинических симптомов и объективных данных во время и вне приступов предполагает, что патофизиологические механизмы ВМ затрагивают как центральные, так и периферические отделы вестибулярной системы [60]. Механизмы, лежащие в основе вестибулярной дисфункции, связанные с мигренью, все еще нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении. Одно из предлагаемых объяснений – параллельная активация вестибулярных и краниальных ноцицептивных путей [61–63].

У всех больных с подозрением на ВМ необходимо исключить коморбидность с другими вестибулопатиями. При впервые возникшем пароксизме головокружения показана нейровизуализация [64].

Центральными причинами являются вертебробазиллярная транзиторная ишемическая атака (ТИА), острый ишемический инсульт с поражением вестибулярных путей, мозжечка или ствола мозга, геморрагический инсульт, поражающий ствол мозга и мозжечок [65, 66], демиелинизирующие заболевания, например рассеянный склероз, и т. д. [67, 68].

Головокружение является одной из частых жалоб среди пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи [69, 70]. Диагностика пациентов с головокружением является сложной задачей, и врачи неотложной помощи проводят нейровизуализационное исследование головного мозга, чтобы отличить невестибулярные причины (например, ортостатическое головокружение) от перифе-

● **Таблица 3.** Критерии диагностики вестибулярной мигрени [53, 54]

● **Table 3.** Criteria for the diagnosis of vestibular migraine [53, 54]

A. Как минимум пять эпизодов, соответствующих критериям C и D.
B. Наличие на данный момент или в прошлом 1.1. Мигрени без ауры или 1.2. Мигрени с аурой.
C. Вестибулярные симптомы умеренной или сильной интенсивности продолжительностью от 5 мин до 72 ч.
D. По меньшей мере 50% эпизодов связаны с одним из следующих трех характеристик мигрени: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик           <ul style="list-style-type: none"> <li>• односторонняя локализация,</li> <li>• пульсирующий характер,</li> <li>• интенсивность боли от средней до значительной,</li> <li>• головная боль ухудшается от обычной физической активности.</li> </ul> </li> <li>2. Фотофобия и фонофобия.</li> <li>3. Зрительная аура.</li> </ol>
E. Нет более подходящего соответствия с другим диагнозом МКГБ-3 или другим вестибулярным расстройством

МКГБ-3 – Международная классификация головных болей 3-го пересмотра.

рических (например, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение) или центральных вестибулярных нарушений (например, поражение ствола мозга, мозжечка) [71, 72]. В целом у 4–10% пациентов отделения неотложной помощи с головокружением и нарушением равновесия выявляется инсульт [70]. По другим данным, около четверти инсультов и ТИА встречаются в вертебробазиллярном бассейне [73]. В одной из последних работ с изучением диффузионно-взвешенной визуализации и магнитно-резонансной ангиографии головного мозга у пациентов с острым головокружением острый ишемический инфаркт выявлялся 68 (37,6%) пациентов [74]. В то же время инсульты в бассейне задней мозговой артерии (ЗМА) почти в три раза чаще пропускаются, чем в бассейне передней или средней мозговых артерий, особенно при наличии только тошноты/рвоты и головокружения [75]. Особенно это касается молодых пациентов. Согласно недавнему исследованию, у 30% у молодых пациентов в отделении неотложной помощи инсульт не был диагностирован [76].

Невестибулярное головокружение может быть обусловлено множеством причин. Пусковые факторы могут включать сердечно-сосудистые заболевания (гипотония, гипертония или кардиоаритмия), психические расстройства (депрессия, тревожность, психозы) или злоупотребление лекарственными и наркотическими препаратами [77].

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

Несмотря на выделение четких симптомов основных заболеваний, сопровождающихся головокружением, в настоящее время показано, что выявление основной причины повреждения вестибулярной системы может быть затруднено. Поскольку головокружение может быть связано с широким спектром основных заболеваний, оно представляет собой особую проблему как для первичной, так и для вторичной медико-санитарной помощи. Во мно-

гих случаях субъективные симптомы головокружения трудно однозначно отнести к определенному органическому корреляту, что часто приводит к довольно неопределенному диагнозу. Так, по данным многонационального observationalного исследования с участием 4 294 пациентов с жалобами на головокружение, большинство не могло быть отнесено к конкретному заболеванию (например, ДППГ, болезнь Меньера), но были отнесены к довольно неспецифической категории как страдающие периферическим вестибулярным головокружением «другого» или «неизвестного» происхождения [78].

Головокружение может вызывать серьезные нарушения у пациентов и привести к значительным ограничениям повседневной активности и, как следствие, снижению качества жизни [79]. Подбор эффективных методов лечения головокружения является сложной задачей, учитывая патогенетический полиморфизм данного синдрома. Комплексный подход к лечению пациентов с головокружением, который включает в себя сочетание медикаментозной терапии и вестибулярной реабилитации, наиболее эффективен. Лечение головокружения должно быть направлено на устранение причины, но для облегчения симптомов используются различные лекарства. К ним относятся антигистаминные, холинолитики и противорвотные средства. Следовательно, симптоматическое лечение головокружения важно для оказания немедленного облегчения пациентам, даже если лежащие в основе вестибулярные нарушения еще не полностью выяснены. Поэтому предпочтение следует отдавать лечебным методам с многоцелевым подходом.

В настоящее время доступны различные препараты для симптоматического лечения вестибулярного головокружения. По-видимому, наиболее часто используемым во всем мире является бетагистин. Врачи первичного звена часто назначают бетагистин при довольно неспецифической симптоматике и этиологии [78]. Циннаризин,

прохлорперазин и дименгидринат также используются для лечения головокружения [80].

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется комбинированный препарат, содержащий циннаризин 20,0 мг и дименгидринат 40,0 мг (Арлеверт). Циннаризин подавляет гистаминовые рецепторы H1 и H4 и дофаминовые рецепторы D2. Он также может блокировать кальциевые каналы. Дименгидринат представляет собой соль дифенгидрамина и хлортеофиллина. Он подавляет гистаминовые рецепторы H1 и мускариновые рецепторы ацетилхолина и может проникать в мозг. Таким образом, комбинация циннаризина и дименгидрината имеет периферические и центральные эффекты [81, 82]. Оба активных компонента взаимно дополняют друг друга. Благодаря этим фармакологическим свойствам циннаризина + дименгидринат комбинация фиксированных доз является благоприятной при лечении различных вестибулярных нарушений [83]. Проведено большое количество исследований комбинированного препарата циннаризин 20,0 мг + дименгидринат 40,0 мг в лечении различных нозологических форм, проявляющихся симптомом головокружения (табл. 4).

Недавно были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования, которое проводилось среди амбулаторных пациентов из 8 лор-клиник в Австрии, Болгарии, Чехии и России [88]. Набирались амбулаторные пациенты мужского и женского пола (возраст  $\geq 18$  лет), страдающие периферическим вестибулярным головокружением различного происхождения, включая довольно неспецифические или неясные патологии. Пациенты с более четко определенными периферическими вестибулярными расстройствами, для которых доступны специфические варианты терапии, такие как подтвержденная болезнь или синдром Меньера, ДППГ, двусторонняя вестибулопатия и острые периферические вестибулярные расстройства,

● **Таблица 4.** Циннаризин в комбинации с дименгидринатом: клинические данные

● **Table 4.** Cinnarizine combined with dimensionhydrinate: clinical data

Причины головокружения	Дизайн исследования	Выборка	Препарат сравнения	Результат
Болезнь Меньера	Двойной слепой рандомизированный контроль [84]	82	Бетагистин 12 мг 3 раза в сутки в течение 12 нед.	Оба препарата привели к заметному снижению количества симптомов головокружения. Сообщалось об аналогичной эффективности и безопасности комбинации и бетагистина
Отогенное головокружение	Проспективное двойное слепое рандомизированное сравнительное одноцентровое исследование [85]	61	Бетагистин 12 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед.	Комбинация фиксированных доз снижала интенсивность симптомов головокружения примерно вдвое, чем бетагистин ( $p = 0,001$ ), через 4 нед., и это было более очевидным после 4 нед. лечения ( $p = 0,009$ )
Вертебробазилярная недостаточность	Двойной слепой рандомизированный контроль [86]	37	Бетагистин 12 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед. или плацебо	Комбинация с фиксированными дозами показала значительно большее снижение количества симптомов головокружения по сравнению с пациентами, получавшими бетагистин ( $p < 0,01$ )
Вестибулярный неврит	Двойной слепой рандомизированный контроль [87]	62	Бетагистин 12 мг 3 раза в день в течение 4 нед.	Комбинированная терапия с фиксированными дозами показала значительно большее улучшение средней оценки головокружения, чем бетагистин ( $p < 0,001$ ). Активность повседневной жизни также значительно улучшилась при использовании комбинации, чем бетагистин ( $p < 0,01$ )

требующие госпитализации, а также пациенты с невестибулярным головокружением были исключены. Триста шесть пациентов (средний возраст  $53,5 \pm 14,2$  года, диапазон 18–86; большинство женщин,  $n = 184, 60,1\%$ ) были включены и рандомизированы в группы фиксированной комбинации «циннаризин/дименгидринат» ( $n = 152$ ) или «бетагистин» ( $n = 154$ ); 297 пациентов завершили исследование, и 294 (146 и 148 соответственно) были подвергнуты статистической обработке. Лечение циннаризином/дименгидринатом привело к более выраженному снижению тяжести симптомов головокружения после 4-недельной терапии по сравнению с бетагистином. Комбинированный препарат также был более эффективным после 1 нед. терапии и получил более благоприятные оценки пациентов в отношении общей эффективности и положительного влияния на имеющиеся нарушения повседневной активности. В обеих группах отмечена хорошая переносимость лечения. Только 12 пациентов (3,92%) сообщили о 13 несерьезных нежелательных явлениях; 2 пациента, получавших циннаризин/дименгидринат, преждевременно прекратили участие в исследовании из-за побочных эффектов по сравнению с 5 пациентами, получавшими бетагистин. Таким образом, было сделано заключение, что фиксированная комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг не только не уступает, но и превосходит бетагистин 16 мг в отношении периферического вестибулярного головокружения благодаря двойному механизму действия [88].

На российском рынке комбинация дименгидрината с циннаризином представлена препаратом Арлеверт. Показанием к применению препарата Арлеверт® у взрослых служит симптоматическое лечение головокружения различного генеза<sup>1</sup>. Таблетки препарата Арлеверт® следует принимать внутрь после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка препарата Арлеверт® три раза в день. Длительность приема в целом не должна превышать 4 нед. Необходимость дальнейшего продолжения лечения определяется врачом.

О.В. Ким с соавт. представили результаты исследования по оценке эффективности и безопасности применения препарата Арлеверт® в лечении симптомов центрального вестибулярного головокружения у 40 пациентов в возрасте от 37 до 81 года, в котором показали высокую клиническую эффективность препарата Арлеверт как вертиголитического средства при купировании симптомов центрального вестибулярного головокружения [89]. Схожие результаты были представлены Г. Хайдаровой с соавт. по результатам лечения Арлевертом 20 пациентов с периферическим вестибулярным головокружением в возрасте от 20 до 70 лет, которые также отметили клиническую эффективность и хорошую переносимость монотерапии препаратом Арлеверт, причем действие препарата стало заметно уже в течение первой недели приема [90].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, головокружение является одним из наиболее часто наблюдаемых симптомов среди пациентов, обращающихся за амбулаторной и стационарной медицинской помощью. Поскольку наблюдается глобальное увеличение общей продолжительности жизни, то и частота заболеваний, сопровождающихся жалобами на головокружение, увеличивается. Головокружение подразделяют на вестибулярное и невестибулярное, иначе его интерпретируют как системное или несистемное. Хотя врачи первичной медико-санитарной помощи регулярно сталкиваются с пациентами с головокружением или вестибулярными симптомами, они часто считают этих пациентов трудными, что связано с тем, что не только пациенты, но и врачи используют термин «головокружение» для описания различных состояний. Сложности могут быть связаны и с тем, что пациенты бывают противоречивы при описании вестибулярных симптомов и головокружения. В амбулаторной практике нередко выявленный подтип не соответствует предполагаемой этиологии, и обычно пациенты имеют более одного подтипа головокружения. Головокружение является крайне инвалидирующим расстройством, которое отрицательно влияет на способность справляться с повседневной деятельностью, особенно у пожилых пациентов. Следовательно, это расстройство требует точного диагноза, в части случаев включая подробное отоневрологическое обследование, чтобы назначить конкретную терапию. Наличие эффективного лечения головокружения имеет особое значение в клинической практике как для оказания немедленной помощи пострадавшим, так и по фармакоэкономическим причинам. В частности, врачам общей практики требуется эффективный вариант лечения головокружения без прямого доступа к сложному диагностическому оборудованию, необходимому для детальной диагностики, особенно у пациентов с большим количеством сложных сопутствующих заболеваний. Однако в общей практике часто оказывается трудным или даже невозможным установить четкий диагноз и определить последующие конкретные варианты лечения, в основном из-за большого разнообразия сообщаемых симптомов, сложности диагностики основного заболевания или отсутствия подходящего диагностического оборудования, особенно при первичном обращении. Поэтому симптоматическое лечение головокружения важно для оказания немедленной помощи таким пациентам. Многочисленные клинические испытания показали хорошую эффективность и переносимость бетагистина при лечении головокружения, связанного с различными вестибулярными расстройствами. В настоящее время отмечено, что фиксированная комбинация «циннаризин + дименгидринат» имеет более высокую эффективность по сравнению с бетагистином. Это может быть объяснено более широким спектром действия, основанным на том факте, что циннаризин и дименгидринат действуют на разные участки вестибулярной системы и дополняют друг друга синергичным образом.

<sup>1</sup> Арлеверт®, инструкция по применению. Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/arlever\\_t\\_17182](https://medi.ru/instrukciya/arlever_t_17182).

- Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(10):173–180. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0173>.
- Handschu R, Täuber A, Schuh A. Chronic vertigo. *MMW Fortschr Med.* 2019;161(11):45–52. <https://doi.org/10.1007/s15006-019-0020-z>.
- Walther L.E., Blödw A. Current aspects of vertigo and dizziness in advanced age. *HNO.* 2020;68(3):191–198. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-00756-5>.
- Karatas M. Central vertigo and dizziness: Epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *Neurologist.* 2008;14(6):355–364. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31817535a3>.
- Neuhauser H.K., von Brevern M., Radtke A., Lezius F., Feldmann M., Ziese T., Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology.* 2005;65(6):898–904. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d>.
- Neuhauser H.K., Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol.* 2009;29:473–481. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241043>.
- Neuhauser H.K. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol.* 2016;137:67–82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4>.
- Bronstein A.M. Vision and vertigo: Some visual aspects of vestibular disorders. *J Neurol.* 2004;251:381–387. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0410-7>.
- Sloan P.D. Dizziness in primary care. Results from the national ambulatory medical care survey. *J Fam Pract.* 1989;29(1):33–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2738548>.
- Bird J.C., Beynon G.J., Prevost A.T., Baquley D.M. An analysis of referral pattern for dizziness in the primary care setting. *Br J Gen Pract.* 1998;48(437):1828–1832. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10198501>.
- Honrubia V., Bell T.S., Harris M.R., Baloh R.W., Fisher L.M. Quantitative evaluation of dizziness characteristics and impact on quality of life. *Am J Otol.* 1996;17(4):595–602. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841705>.
- Drachman D.A., Hart C.W. An approach to the dizzy patient. *Neurology.* 1972;22:323–334. <https://doi.org/10.1212/wnl.22.4.323>.
- Edlow J.A. Diagnosing dizziness: we are teaching the wrong paradigm! *Acad Emerg Med.* 2013;20:1064–1066. <https://doi.org/10.1111/acem.12234>.
- Newman-Toker D.E., Dy F.J., Stanton V.A., Zee D.S., Calkins H., Robinson K.A. How often is dizziness from primary cardiovascular disease true vertigo? A systematic review. *J Gen Intern Med.* 2008;23:2087–2094. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0801-z>.
- Honrubia V., House M. Mechanism of posterior semicircular canal stimulation in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Ann New York Acad Sci.* 2001;942(1):469. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03769.x>.
- Cavallaro A., Martines F., Cannizzaro C., Lavanco G., Brancato A., Carollo G., et al. Role of Cannabinoids In The Treatment of Tinnitus. *Acta Med Mediterr.* 2016;32:903–909. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/309661582\\_Role\\_of\\_cannabinoids\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_tinnitus](https://www.researchgate.net/publication/309661582_Role_of_cannabinoids_in_the_treatment_of_tinnitus).
- Bisdorff A., Von Brevern M., Lempert T., Newman-Toker D.E. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res.* 2009;19:1–13. <https://doi.org/10.3233/VES-2009-0343>.
- Bisdorff A.R., Staab J.P., Newman-Toker D.E. Overview of the international classification of vestibular disorders. *Neurol Clin.* 2015;33:541–550. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.010>.
- Hanley K., O' Dowd T. Symptoms of vertigo in general practice: a prospective study of diagnosis. *Br J Gen Pract.* 2002;52:809–812. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12392120>.
- Maarsingh O.R., Dros J., Schellevis F.G., van Weert H.C., Bindels P.J., van der Horst H.E. Dizziness reported by elderly patients in family practice: prevalence, incidence, and clinical characteristics. *BMC Fam Pract.* 2010;11:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-2>.
- Stam H., Harting T., Sluijs M., Marum R., Horst H., Wouden J.C. et al. Usual care and management of fall risk increasing drugs in older dizzy patients in Dutch general practice. *Scand J Prim Health Care.* 2016;34(2):165–171. <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1160634>.
- Viola P., Ralli M., Pisani D., Malanga D., Sculco D., Messina L. et al. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: Preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278:3725–3730. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06440-7>.
- Korkmaz M.Ö., Eğilmez O.K., Özçelik M.A., Güven M. Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(5):1675–1685. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06396-8>.
- Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.1127>.
- Liotta E.M., Batra A., Clark J.R., Shlobin N.A., Hoffman S.C., Orban Z.S., Korolnik I.J. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:2221–2230. <https://doi.org/10.1002/acn3.51210>.
- Almufarrij I., Munro K.J. One year on: an updated systematic review of SARS-CoV-2, COVID-19 and audio-vestibular symptoms. *Int J Audiol.* 2021;22:1–11. <https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1896793>.
- Вейс Г.Д. Головокружение. В: Самуэльс М. (ред.). *Неврология.* М.: Практика; 1997. С. 9–120. Режим доступа: [https://promedall.com/neurology\\_samuels/4.htm](https://promedall.com/neurology_samuels/4.htm).
- Jung I., Kim J.-S. Approach to dizziness in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(2):75–88. <https://doi.org/10.15441/ceem.15.026>.
- Walther L.E. Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;16:2. <https://doi.org/10.3205/cto000141>.
- Strupp M., Brandt T. Peripheral vestibular disorders. *Curr Opin Neurol.* 2020;26:81–89. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c5fd4>.
- Oh S.R., Min S.J., Kim C.E., Chang M., Mun S.-K. The effects of climate on the incidence of benign paroxysmal positional vertigo. *Int J Biometeorol.* 2020;64:2119–2125. <https://doi.org/10.1007/s00484-020-02002-y>.
- Li S., Wang Z., Liu Y., Cao J., Zheng H., Jinget Y. et al. Risk factors for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review and meta-analysis. *Ear Nose Throat J.* 2020. <https://doi.org/10.1177/0145561320943362>.
- Kim J.S., Zee D.S. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1138–1147. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1309481>.
- Parnes L.S., Agrawal S.K., Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ.* 2003;169(7):681–693. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14517129>.
- Kim H.J., Lee J.O., Choi J.Y., Kim J.S. Etiologic distribution of dizziness and vertigo in a referral-based dizziness clinic in South Korea. *J Neurol.* 2020;267(8):2252–2259. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09831-2>.
- Brandt T., Huppert D., Hecht J., Karch C., Strupp M. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(2):160–163. <https://doi.org/10.1080/00016480500280140>.
- Nunez R.A., Cass S.P., Furman J.M. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(5):647–652. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(00\)70190-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(00)70190-2).
- Martens C., Goplen F.K., Aasen T., Nordfalk K.F., Nordahl S.H.G. Dizziness handicap and clinical characteristics of posterior and lateral canal BPPV. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(8):2181–2189. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05459-9>.
- Pereira A.B., Santos J.N., Volpe F.M. Effect of Epley's maneuver on the quality of life of paroxysmal positional benign vertigo patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(6):704–708. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000600006>.
- von Brevern M., Bertholon P., Brandt T., Fife T., Imai T., Nuti D., Newman-Toker D. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2015;25(3–4):105–117. <https://doi.org/10.3233/VES-150553>.
- Jeon E.J., Lee D.H., Park J.M., Oh J.H., Seo J.H. The efficacy of a modified Dix–Hallpike test with a pillow under shoulders. *J Vestib Res.* 2019;29(4):197–203. <https://doi.org/10.3233/VES-190666>.
- Anft D., Jamali Y., Scholz G., Mrowinski D. Electrocochleography and phase audiometry in diagnosis of Meniere disease. *HNO.* 2001;49:102–108. <https://doi.org/10.1007/s001060050717>.
- Wright T. Menière's disease. *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:0505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545070>.
- Lopez-Escamez J.A., Batuecas-Caletrio A., Bisdorff A. Towards personalized medicine in Meniere's disease. *F1000Res.* 2018;7(F1000 Faculty Rev):1295. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14417.1>.
- Hallpike C.S., Cairns H. Observations on the pathology of Meniere's syndrome: (Section of otology). *Proc R Soc Med.* 1938;31:1317–1336. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19991672>.
- Caulley L., Quimby A., Karsh J., Ahari A., Tse D., Kontorinis G. Autoimmune arthritis in Meniere's disease: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:141–147. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.008>.
- Strupp M., Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol.* 2009;29(05):509–519. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241040>.
- Smith T., Rider J., Cen S., Borger J. Vestibular Neuritis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751056>.
- Furman J.M., Cass S.P. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1590–1596. <https://doi.org/10.1056/NEJM199911183412107>.
- Jeong S.H., Kim H.J., Kim J.S. Vestibular neuritis. *Semin Neurol.* 2013;33(03):185–194. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354598>.
- Bronstein A.M., Lempert T. *Dizziness: A Practical Approach to Diagnosis and Management.* Cambridge University Press; 2007:83–91. Available at: [https://assets.cambridge.org/97805218/37910/frontmatter/9780521837910\\_frontmatter.pdf](https://assets.cambridge.org/97805218/37910/frontmatter/9780521837910_frontmatter.pdf).
- Lempert T., Olesen J., Furman J., Waterston J., Seemungal B., Carey J. et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vest Res.* 2012;22:167–172. <https://doi.org/10.3233/VES-2012-0453>.

54. International Headache Society Classification Subcommittee. The international classification of headache disorders. 3<sup>rd</sup> ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>.
55. Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol*. 2012;3:169. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00169>.
56. Cass S.P, Furman J.M., Ankerstjerne K., Balaban C., Yetişer S., Aydoğan B. Migraine-related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:182–189. <https://doi.org/10.1177/000348949710600302>.
57. Dieterich M., Brandt T. Episodic vertigo related to migraine. *J Neurol*. 1999;246:883–892. <https://doi.org/10.1007/s004150050478>.
58. Neuhauser H., Leopold M., von Brevern M., Arnold G., Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001;56:436–441. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.4.436>.
59. Oh A.K., Lee H., Jen J.C., Corona S., Jacobson K.M., Baloh R.W. Familial benign recurrent vertigo. *Am J Med Genet*. 2001;100:287–291. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1294>.
60. Balaban C.D. Migraine, vertigo and migrainous vertigo: links between vestibular and pain mechanisms. *J Vestibular Res*. 2011;21(6):315–321. <https://doi.org/10.3233/VES-2011-0428>.
61. Furman J.M., Balaban C.D. Vestibular migraine. *Ann NY Acad Sci*. 2015;1343:90–96. <https://doi.org/10.1111/nyas.12645>.
62. Balaban C.D., Jacob R.G., Furman J.M. Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:379–394. <https://doi.org/10.1586/ern.11.19>.
63. Furman J.M., Marcus D.A., Balaban C.D. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *Lancet Neurol*. 2013;12:706–715. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70107-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70107-8).
64. Ли А.В., Пархоменко Е.В., Баринов А.Н. Вестибулярная мигрень: диагностика и оптимизация терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;(8):59–66. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178159-66>.
65. Inui H., Kitaoku Y., Yoneyama K., Nakane M., Ohue S., Yamanaka T. et al. MR-angiographic findings of patients with central vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1998;533:51–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9657312>.
66. Albuquerque F.C., Hu Y.C., Dashti S.R., Abla A.A., Clark J.C., Alkire B. et al. Craniocervical arterial dissections as sequelae of chiropractic manipulation: patterns of injury and management. *J Neurosurg*. 2011;115(6):1197–1205. <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS11212>.
67. Di Stadio A., Dipietro L., Ralli M., Meneghello F., Minni A., Greco A. et al. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(14):4611–4624. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201807\\_15520](https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15520).
68. Tamás T.L., Garai T., Tompos T., Szirmai Á. Vertigo in the Emergency Department: new bedside tests. *Orv Hetil*. 2016;157(11):403–409. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30388>.
69. Kerber K.A., Meurer W.J., West B.T., Fendrick A.M. Dizziness presentations in US emergency departments, 1995–2004. *Acad Emerg Med*. 2008;15:744–750. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00189.x>.
70. Newman-Toker D.E., Hsieh Y.H., Camargo C.A. Jr., Pelletier A.J., Butchy G.T., Edlow J.A. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:765–775. <https://doi.org/10.4065/83.7.765>.
71. Helmchen C., Machner B., Lehnen N., Jahn K., Schneider E., Sprenger A. Current state of diagnostic management of acute vertigo: a survey of neurologists in Germany. *J Neurol*. 2014;261:1638–1640. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7405-9>.
72. Navi B.B., Kamel H., Shah M.P., Grossman A.W., Wong C., Poisson S.N. et al. The use of neuroimaging studies and neurological consultation to evaluate dizzy patients in the emergency department. *Neurohospitalist*. 2013;3(1):7–14. <https://doi.org/10.1177/1941874412458677>.
73. Pirau L., Lui F. *Vertebrobasilar Insufficiency*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489229>.
74. Tong D., Chen X., Wang Y., Wang Y., Du L., Bao J. Acute and episodic vestibular syndromes caused by ischemic stroke: predilection sites and risk factors. *J Int Med Res*. 2020;48(4):300060520918039. <https://doi.org/10.1177/0300060520918039>.
75. Arch A.E., Weisman D.C., Coca S., Nystrom K.V., Wira C.R., Schindler J.L. Missed ischemic stroke diagnosis in the emergency department by emergency medicine and neurology services. *Stroke*. 2016;47(3):668–673. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010613>.
76. Cejas L.L., Mazziotti J., Zinnerman A., Nofal P., Pardo M.F., Bonardo P. et al. Misdiagnosis of acute ischemic stroke in young patients. *Medicina*. 2019;79(2):90–94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048273>.
77. Lempert T. Vertigo: differential diagnosis and treatment. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005;73(10):605–620. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830216>.
78. Agus S., Benecke H., Thum C., Strupp M. Clinical and demographic features of vertigo: findings from the REVERT registry. *Front Neurol*. 2013;4(48):1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00048>.
79. Neuhauser H.K., Radtke A., von Brevern M., Lezius F., Feldmann M., Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2118–2124. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2118>.
80. Kirtane M.V., Bhandari A., Narang P., Santani R. Cinnarizine: A Contemporary Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(2 Suppl):1060–1068. <https://doi.org/10.1007/s12070-017-1120-7>.
81. Hahn A., Novotný M., Šotekov P.M., Cirek Z., Bogнар-Steinberg I., Baumann W. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig*. 2011;31:371–383. <https://doi.org/10.2165/11588920-000000000-00000>.
82. Hahn A., Sejna I., Stefflova B., Schwarz M., Baumann W. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig*. 2008;28:89–99. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828020-00003>.
83. Cinnarizine/dimenhydrinate for vertigo. *Aust Prescr*. 2021;44(2):62–63. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.009>.
84. Scholtz A.-W., Steindl R., Burchardi N., Bogнар-Steinberg I., Baumann W. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig*. 2012;32:387–399. <https://doi.org/10.2165/11632410-000000000-00000>.
85. Novotný M., Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Meniere's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J*. 2002;8:115–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14763223>.
86. Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotny M. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo: a double-blind, randomized clinical study. *Clin Drug Investig*. 2005;25:377–389. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
87. Otto V., Fischer B., Schwarz M., Baumann W., Preibisch-Effenberger R. Treatment of vertebrobasilar insufficiency-associated vertigo with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate. *Int Tinnitus J*. 2008;14:57–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18616088>.
88. Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B., Medzhidieva D., Ryazantsev S.V., Paschinin A. et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2019;39(11):1045–1056. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6>.
89. Ким О.В., Маджидова Е.Н., Носирова Д.Ш. Оптимизация лечение пациентов с головокружением. *Вестник КазНМУ*. 2015;(2):404–405. Режим доступа: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2015/07/Вестник-КазНМУ-№2-2015.pdf>.
90. Хайдарова Г.С., Тошпултов Ю.А., Ходжаева З.Х. Оценка выраженности вегетативных нарушений у пациентов с головокружением. *Авиценна*. 2018;(20):19–22. Режим доступа: <https://avicenna-idp.ru/wp-content/uploads/v20.pdf>.

## References

1. Strupp M., Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(10):173–180. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0173>.
2. Handschu R., Täuber A., Schuh A. Chronic vertigo. *MMW Fortschr Med*. 2019;161(11):45–52. <https://doi.org/10.1007/s15006-019-0020-z>.
3. Walther L.E., Blödw A. Current aspects of vertigo and dizziness in advanced age. *HNO*. 2020;68(3):191–198. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-00756-5>.
4. Karatas M. Central vertigo and dizziness: Epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *Neurologist*. 2008;14(6):355–364. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31817535a3>.
5. Neuhauser H.K., von Brevern M., Radtke A., Lezius F., Feldmann M., Ziese T., Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898–904. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d>.
6. Neuhauser H.K., Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol*. 2009;29:473–481. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241043>.
7. Neuhauser H.K. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67–82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4>.

8. Bronstein A.M. Vision and vertigo: Some visual aspects of vestibular disorders. *J Neurol*. 2004;251:381–387. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0410-7>.
9. Sloan P.D. Dizziness in primary care. Results from the national ambulatory medical care survey. *J Fam Pract*. 1989;29(1):33–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2738548/>.
10. Bird J.C., Beynon G.J., Prevost A.T., Baguley D.M. An analysis of referral pattern for dizziness in the primary care setting. *Br J Gen Pract*. 1998;48(437):1828–1832. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10198501/>.
11. Honrubia V., Bell T.S., Harris M.R., Baloh R.W., Fisher L.M. Quantitative evaluation of dizziness characteristics and impact on quality of life. *Am J Otol*. 1996;17(4):595–602. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841705/>.
12. Drachman D.A., Hart C.W. An approach to the dizzy patient. *Neurology*. 1972;22:323–334. <https://doi.org/10.1212/wnl.22.4.323>.
13. Edlow J.A. Diagnosing dizziness: are we teaching the wrong paradigm? *Acad Emerg Med*. 2013;20:1064–1066. <https://doi.org/10.1111/aceem.12234>.
14. Newman-Toker D.E., Dy F.J., Stanton V.A., Zee D.S., Calkins H., Robinson K.A. How often is dizziness from primary cardiovascular disease true vertigo? A systematic review. *J Gen Intern Med*. 2008;23:2087–2094. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0801-z>.
15. Honrubia V., House M. Mechanism of posterior semicircular canal stimulation in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Ann New York Acad Sci*. 2001;942(1):469. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03769.x>.
16. Cavallaro A., Martinez F., Cannizzaro C., Lavanco G., Brancato A., Carollo G., et al. Role of Cannabinoids In The Treatment of Tinnitus. *Acta Med Mediterr*. 2016;32:903–909. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/309661582\\_Role\\_of\\_cannabinoids\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_tinnitus](https://www.researchgate.net/publication/309661582_Role_of_cannabinoids_in_the_treatment_of_tinnitus).
17. Bisdorff A., Von Brevern M., Lempert T., Newman-Toker D.E. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res*. 2009;19:1–13. <https://doi.org/10.3233/VES-2009-0343>.
18. Bisdorff A.R., Staab J.P., Newman-Toker D.E. Overview of the international classification of vestibular disorders. *Neural Clin*. 2015;33:541–550. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.010>.
19. Hanley K., O' Dowd T. Symptoms of vertigo in general practice: a prospective study of diagnosis. *Br J Gen Pract*. 2002;52:809–812. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12392120/>.
20. Maarsingh O.R., Dros J., Schellevis F.G., van Weert H.C., Bindels P.J., van der Horst H.E. Dizziness reported by elderly patients in family practice: prevalence, incidence, and clinical characteristics. *BMC Fam Pract*. 2010;11:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-2>.
21. Stam H., Harting T., Sliujs M., Marum R., Horst H., Wouden J.C. et al. Usual care and management of fall risk increasing drugs in older dizzy patients in Dutch general practice. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):165–171. <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1160634>.
22. Viola P., Ralli M., Pisani D., Malanga D., Scutco D., Messina L. et al. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: Preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278:3725–3730. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06440-7>.
23. Korkmaz M.Ö., Eğilmez O.K., Özçelik M.A., Güven M. Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(5):1675–1685. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06396-8>.
24. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
25. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.1127>.
26. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R., Shlobin N.A., Hoffman S.C., Orban Z.S., Koranik I.J. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7:2221–2230. <https://doi.org/10.1002/acn3.51210>.
27. Almfarrrij I., Munro K.J. One year on: an updated systematic review of SARS-CoV-2, COVID-19 and audio-vestibular symptoms. *Int J Audiol*. 2021;22:1–11. <https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1896793>.
28. Weiss H.D. Dizziness. In: Samuels M. (ed.). *Neurology*. Moscow: Praktika; 1997, pp. 9–120. (In Russ.) Available at: [https://promedall.com/neurology\\_samuels4.htm](https://promedall.com/neurology_samuels4.htm).
29. Jung I., Kim J.-S. Approach to dizziness in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2015;2(2):75–88. <https://doi.org/10.15441/ceem.15.026>.
30. Walther L.E. Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017;16:2. <https://doi.org/10.3205/ct0000141>.
31. Strupp M., Brandt T. Peripheral vestibular disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:81–89. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c5fd4>.
32. Oh S.R., Min S.J., Kim C.E., Chang M., Mun S.-K. The effects of climate on the incidence of benign paroxysmal positional vertigo. *Int J Biometeorol*. 2020;64:2119–2125. <https://doi.org/10.1007/s00484-020-02002-y>.
33. Li S., Wang Z., Liu Y., Cao J., Zheng H., Jinget Y. et al. Risk factors for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review and meta-analysis. *Ear Nose Throat J*. 2020. <https://doi.org/10.1177/0145561320943362>.
34. Kim J.S., Zee D.S. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1138–1147. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1309481>.
35. Parnes L.S., Agrawal S.K., Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ*. 2003;169(7):681–693. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14517129/>.
36. Kim H.J., Lee J.O., Choi J.Y., Kim J.S. Etiologic distribution of dizziness and vertigo in a referral-based dizziness clinic in South Korea. *J Neurol*. 2020;267(8):2252–2259. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09831-2>.
37. Brandt T., Huppert D., Hecht J., Karch C., Strupp M. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(2):160–163. <https://doi.org/10.1080/00016480500280140>.
38. Nunez R.A., Cass S.P., Furman J.M. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(5):647–652. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(00\)70190-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(00)70190-2).
39. Martens C., Goplen F.K., Aasen T., Nordfalk K.F., Nordahl S.H.G. Dizziness handicap and clinical characteristics of posterior and lateral canal BPPV. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(8):2181–2189. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05459-9>.
40. Pereira A.B., Santos J.N., Volpe F.M. Effect of Epley's maneuver on the quality of life of paroxysmal positional benign vertigo patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(6):704–708. <https://doi.org/10.1590/S1808-8694201000600006>.
41. von Brevern M., Bertholon P., Brandt T., Fife T., Imai T., Nuti D., Newman-Toker D. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2015;25(3–4):105–117. <https://doi.org/10.3233/VES-150553>.
42. Jeon E.J., Lee D.H., Park J.M., Oh J.H., Seo J.H. The efficacy of a modified Dix–Hallpike test with a pillow under shoulders. *J Vestib Res*. 2019;29(4):197–203. <https://doi.org/10.3233/VES-190666>.
43. Anft D., Jamali Y., Scholz G., Mrowinski D. Electrocochleography and phase audiometry in diagnosis of Meniere disease. *HNO*. 2001;49:102–108. <https://doi.org/10.1007/s001060050717>.
44. Wright T. Menière's disease. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:0505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545070/>.
45. Lopez-Escamez J.A., Batuecas-Caletrio A., Bisdorff A. Towards personalized medicine in Meniere's disease. *F1000Res*. 2018;7(F1000 Faculty Rev):1295. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14417.1>.
46. Hallpike C.S., Cairns H. Observations on the pathology of Meniere's syndrome: (Section of otology). *Proc R Soc Med*. 1938;31:1317–1336. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19991672/>.
47. Cautley L., Quimby A., Karsh J., Ahrari A., Tse D., Kontorinis G. Autoimmune arthritis in Meniere's disease: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:141–147. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.008>.
48. Strupp M., Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol*. 2009;29(05):509–519. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241040>.
49. Smith T., Rider J., Cen S., Borger J. Vestibular Neuronitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751056/>.
50. Furman J.M., Cass S.P. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1590–1596. <https://doi.org/10.1056/NEJM199911183412107>.
51. Jeong S.H., Kim H.J., Kim J.S. Vestibular neuritis. *Semin Neurol*. 2013;33(03):185–194. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354598>.
52. Bronstein A.M., Lempert T. *Dizziness: A Practical Approach to Diagnosis and Management*. Cambridge University Press; 2007:83–91. Available at: [https://assets.cambridge.org/9780521837910/frontmatter/9780521837910\\_frontmatter.pdf](https://assets.cambridge.org/9780521837910/frontmatter/9780521837910_frontmatter.pdf).
53. Lempert T., Olesen J., Furman J., Waterston J., Seemungal B., Carey J. et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vest Res*. 2012;22:167–172. <https://doi.org/10.3233/VES-2012-0453>.
54. International Headache Society Classification Subcommittee. The international classification of headache disorders. 3<sup>rd</sup> ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>.
55. Geser R., Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol*. 2012;3:169. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00169>.
56. Cass S.P., Furman J.M., Ankerstjerne K., Balaban C., Yetişer S., Aydoğan B. Migraine-related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:182–189. <https://doi.org/10.1177/00034894971060302>.
57. Dieterich M., Brandt T. Episodic vertigo related to migraine. *J Neurol*. 1999;246:883–892. <https://doi.org/10.1007/s004150050478>.
58. Neuhauser H., Leopold M., von Brevern M., Arnold G., Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001;56:436–441. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.4.436>.
59. Oh A.K., Lee H., Jen J.C., Corona S., Jacobson K.M., Baloh R.W. Familial benign recurrent vertigo. *Am J Med Genet*. 2001;100:287–291. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1294>.
60. Balaban C.D. Migraine, vertigo and migrainous vertigo: links between vestibular and pain mechanisms. *J Vestib Res*. 2011;21(6):315–321. <https://doi.org/10.3233/VES-2011-0428>.
61. Furman J.M., Balaban C.D. Vestibular migraine. *Ann NY Acad Sci*. 2015;1343:90–96. <https://doi.org/10.1111/nyas.12645>.

62. Balaban C.D., Jacob R.G., Furman J.M. Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:379–394. <https://doi.org/10.1586/ern.11.19>.
63. Furman J.M., Marcus D.A., Balaban C.D. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *Lancet Neurol.* 2013;12:706–715. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70107-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70107-8).
64. Li A.V., Parkhomenko E.V., Barinov A.N. Vestibular migraine: diagnostic difficulties and treatment optimization. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;8(5):59–66. <https://doi.org/10.17116/jneuro20171178159-66>.
65. Inui H., Kitaoku Y., Yoneyama K., Nakane M., Ohue S., Yamanaka T. et al. MR-angiographic findings of patients with central vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;533:51–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9657312>.
66. Albuquerque F.C., Hu Y.C., Dashti S.R., Abla A.A., Clark J.C., Alkire B. et al. Craniocervical arterial dissections as sequelae of chiropractic manipulation: patterns of injury and management. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1197–1205. <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS.111212>.
67. Di Stadio A., Dipietro L., Ralli M., Meneghelo F., Minni A., Greco A. et al. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(14):4611–4624. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201807\\_15520](https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15520).
68. Tamás T.L., Garai T., Tompos T., Szirmai Á. Vertigo in the Emergency Department: new bedside tests. *Orv Hetil.* 2016;157(11):403–409. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30388>.
69. Kerber K.A., Meurer W.J., West B.T., Fendrick A.M. Dizziness presentations in US emergency departments, 1995–2004. *Acad Emerg Med.* 2008;15:744–750. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00189.x>.
70. Newman-Toker D.E., Hsieh Y.H., Camargo C.A. Jr., Pelletier A.J., Butchy G.T., Edlow J.A. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:765–775. <https://doi.org/10.4065/83.7.765>.
71. Helmchen C., Machner B., Lehnen N., Jahn K., Schneider E., Sprenger A. Current state of diagnostic management of acute vertigo: a survey of neurologists in Germany. *J Neurol.* 2014;261:1638–1640. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7405-9>.
72. Navi B.B., Kamel H., Shah M.P., Grossman A.W., Wong C., Poisson S.N. et al. The use of neuroimaging studies and neurological consultation to evaluate dizzy patients in the emergency department. *Neurohospitalist.* 2013;3(1):7–14. <https://doi.org/10.1177/1941874412458677>.
73. Pirau L., Lui F. Vertebrobasilar Insufficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489229>.
74. Tong D., Chen X., Wang Y., Wang Y., Du L., Bao J. Acute and episodic vestibular syndromes caused by ischemic stroke: predilection sites and risk factors. *J Int Med Res.* 2020;48(4):300060520918039. <https://doi.org/10.1177/0300060520918039>.
75. Arch A.E., Weisman D.C., Coca S., Nystrom K.V., Wira C.R., Schindler J.L. Missed ischemic stroke diagnosis in the emergency department by emergency medicine and neurology services. *Stroke.* 2016;47(3):668–673. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010613>.
76. Cejas L.L., Mazziotti J., Zinnerman A., Nofal P., Pardal M.F., Bonardo P. et al. Misdiagnosis of acute ischemic stroke in young patients. *Medicina.* 2019;79(2):90–94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048273>.
77. Lempert T. Vertigo: differential diagnosis and treatment. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005;73(10):605–620. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830216>.
78. Agus S., Benecke H., Thum C., Strupp M. Clinical and demographic features of vertigo: findings from the REVERT registry. *Front Neurol.* 2013;4(48):1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00048>.
79. Neuhauser H.K., Radtke A., von Brevern M., Lezius F., Feldmann M., Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2118–2124. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2118>.
80. Kirtane M.V., Bhandari A., Narang P., Santani R. Cinnarizine: A Contemporary Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(2 Suppl.):1060–1068. <https://doi.org/10.1007/s12070-017-1120-7>.
81. Hahn A., Novotný M., Shotekov P.M., Cirek Z., Bognar-Steinberg I., Baumann W. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2011;31:371–383. <https://doi.org/10.2165/11588920-000000000-00000>.
82. Hahn A., Sejna I., Stefflova B., Schwarz M., Baumann W. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig.* 2008;28:89–99. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828020-00003>.
83. Cinnarizine/dimenhydrinate for vertigo. *Aust Prescr.* 2021;44(2):62–63. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.009>.
84. Scholtz A.-W., Steindl R., Burchardi N., Bognar-Steinberg I., Baumann W. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig.* 2012;32:387–399. <https://doi.org/10.2165/11632410-000000000-00000>.
85. Novotný M., Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Meniere's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J.* 2002;8:115–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14763223>.
86. Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotny M. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo: a double-blind, randomised clinical study. *Clin Drug Investig.* 2005;25:377–389. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
87. Otto V., Fischer B., Schwarz M., Baumann W., Preibisch-Effenberger R. Treatment of vertebrobasilar insufficiency-associated vertigo with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate. *Int Tinnitus J.* 2008;14:57–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18616088>.
88. Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B., Medzhidieva D., Ryazantsev S.V., Paschinin A. et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig.* 2019;39(11):1045–1056. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6>.
89. Kim O.V., Majidova Yo.N., Nosirova D.Sh. Optimizing treatment of patients with vertigo. *Vestnik KazNMU.* 2015;(2):404–405. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2015/07/Вестник-КазНМУ-№2-2015.pdf>.
90. Xaydarova G.S., Toshpulatov Yu.A., Xodjayeva Z.H. Evaluation of vegetative disorders in patients with headbeat. *Avicenna.* 2018;(20):19–22. (In Russ.) Available at: <https://avicenna-idp.ru/wp-content/uploads/v20.pdf>.

#### Информация об авторе:

**Пизова Наталия Вячеславовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

#### Information about the author:

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

# Возможности терапии колекальциферолом головной боли напряжения, сочетающейся с гиповитаминозом D

**А.А. Колоскова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2179-8843>, [a.a.koloskova@yandex.ru](mailto:a.a.koloskova@yandex.ru)

**О.В. Воробьева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>, [ovvorobeva@mail.ru](mailto:ovvorobeva@mail.ru)

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

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №24; 603053, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Васильева, д. 52

## Резюме

**Введение.** Современные исследования указывают на терапевтический эффект витамина D (VD) при состояниях хронической боли, но данных об использовании VD в терапии хронической головной боли напряжения (ХГБН) нет.

**Цель исследования** – сравнить эффективность таких вариантов профилактического лечения ХГБН, как использование колекальциферола, стандартной терапии заболевания и комбинации этих медикаментозных методов.

**Материалы и методы.** В исследовании было пролечено 125 женщин с ХГБН и гиповитаминозом D. Оценивались частота, длительность и интенсивность головной боли (ЧГБ, ДГБ и ИГБ соответственно), индекс HIT, частота приема анальгетиков, наличие дисфункции перикраниальных мышц. Уровень VD измерялся по содержанию 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Пациентки получали дифференцированную терапию в течение 16 недель: группа 1 – колекальциферол, группа 2 – amitriptyline, группа 3 – комбинацию этих препаратов.

**Результаты.** В группе 1 снизились ЧГБ, ДГБ, индекс HIT, частота приема анальгетиков (все  $p \leq 0,001$ ). В группах 2 и 3 уменьшились значения всех параметров ХГБН (все  $p < 0,05$ ). ЧГБ, индекс HIT и частота приема анальгетиков в группе 3 снизились более выражено, чем в группе 2 (все  $p < 0,017$ ). У женщин с начальным дефицитом VD снижение ЧГБ от исходной в группе 1 составило 36%, в группе 2 – 55%, в группе 3 – 74%. Эффективность терапии у пациенток с начальным дефицитом в группе 3 была выше, чем в группе 2: 74% против 55%,  $p < 0,001$ .

**Выводы.** Компенсация гиповитаминоза D у женщин с ХГБН сопровождается снижением ЧГБ, влияния ГБ на качество жизни пациенток и частоты приема анальгетиков. При ХГБН и дефиците VD нормализация уровня 25(OH)D способствует повышению эффективности стандартной терапии.

**Ключевые слова:** гиповитаминоз D, колекальциферол, боль, хроническая головная боль напряжения, 25(OH)D

**Для цитирования:** Колоскова А.А., Воробьева О.В. Возможности терапии колекальциферолом головной боли напряжения, сочетающейся с гиповитаминозом D. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):46–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-46-54>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Possibilities of colecalciferol therapy for tension type headache combined with hypovitaminosis D

**Alla A. Koloskova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2179-8843>, [a.a.koloskova@yandex.ru](mailto:a.a.koloskova@yandex.ru)

**Olga V. Vorobeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>, [ovvorobeva@mail.ru](mailto:ovvorobeva@mail.ru)

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

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 24; 52, Geroy Vasilev St., Nizhny Novgorod, 603053, Russia

## Abstract

**Introduction.** Modern studies indicate the therapeutic effect of vitamin D (VD) in chronic pain conditions, but there is no data on the use of VD in chronic tension type headache (CTTH) treatment.

**Objective:** comparative evaluation of the effectiveness of various options for preventive treatment of CTTH: the use of colecalciferol, standard therapy of the disease and a combination of these methods.

**Materials and methods.** 125 women with CTTH and hypovitaminosis D were treated in the study. The frequency, duration and intensity of headache (HF, HD and HI, respectively), HIT index, frequency of analgesics taking, pericranial muscle dysfunction were evaluated. The VD level was measured by the concentration of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]. The patients received differentiated therapy for 16 weeks: group 1 – colecalciferol, group 2 – amitriptyline, group 3 – a combination of these medicines.

**Results.** In group 1, HF, HD, HIT-index and the frequency of analgesics taking decreased, all  $p \leq 0.001$ . In groups 2 and 3, the values of all CTTH-parameters decreased, all  $p < 0.05$ . HF, HIT-index and the frequency of analgesics taking in group 3 decreased more than in group 2, all  $p < 0.017$ . In women who had VD deficiency before treatment, the decrease in HF from the initial one was 36% in group 1, 55% in group 2, and 74% in group 3. In patients who had VD deficiency before treatment, the effectiveness of therapy in group 3 was higher than in group 2: 74% vs. 55%, respectively,  $p < 0.001$ .

**Conclusions.** Treatment of hypovitaminosis D in women with CTTH is accompanied by a decrease in HF, the effect of headache on the quality of life of patients and the frequency of taking analgesics. In CTTH and VD deficiency normalization of 25(OH)D level contributes to higher efficiency of standard therapy.

**Keywords:** hipovitaminosis D, colecalciferol, pain, chronic tension type headache, 25(OH)D

**For citation:** Koloskova A.A., Vorob'eva O.V. Possibilities of colecalciferol therapy for tension type headache combined with hypovitaminosis D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(21-1):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-46-54>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Головная боль (ГБ) признается вторым по распространенности хроническим болевым состоянием в мире [1]. ХГБН является наиболее дорогостоящей для общества формой цефалгии: именно на эту форму ГБ приходится наибольшее непрямыми затраты [2]. Одновременно это наиболее сложная в терапии форма ГБН [3–5]. Традиционное фармакологическое лечение пациентов с ХГБН включает симптоматическое и профилактическое медикаментозное лечение [4, 6]. Тем не менее данная терапия у четверти пациентов не дает ожидаемого результата [5]. Это обосновывает поиск новых методов повышения эффективности лечения ХГБН.

В современных научных публикациях активно обсуждается вопрос о возможности использования препаратов VD для лечения состояний боли. С учетом данных, полученных в последние десятилетия, нервная система рассматривается как один из наиболее потенциальных органов-мишеней для VD [7, 8]. Рецепторы VD были обнаружены в головном мозге, ганглиях дорсальных корешков спинного мозга и периферических нервных волокнах [9–11]. Было показано влияние VD на широкий перечень процессов в центральной нервной системе: ноцицепцию, нейропластичность, синтез нейромедиаторов, поддержание иммунного и оксидативного гомеостаза [8, 12–14]. Выполнено значительное количество работ, оценивающих возможность лечения препаратами VD различных состояний боли, в т. ч. головной [15–19]. При этом нет данных об использовании VD в терапии ХГБН.

**Цель данного исследования** – сравнить эффективность различных вариантов профилактического лечения ХГБН: использование колекальциферола, стандартной терапии заболевания и комбинации этих медикаментозных методов. Задачи исследования: 1) проанализировать динамику клинических проявлений ХГБН на фоне терапии колекальциферолом; 2) провести сравнительный анализ результатов терапии ХГБН с использованием колекальциферола, стандартной терапии заболевания и комбинации этих медикаментозных методов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Пациенты.** Набор исследуемых осуществлялся на базе Городской клинической больницы №24 г. Нижнего Новгорода на амбулаторном приеме пациентов, обратившихся к неврологу по поводу ГБ. Все пациенты под-

писывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Первого московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), протокол №07-18 от 11.07.2018 г. Отбор испытуемых для дифференцированной терапии осуществлялся из пациентов, ранее включенных в более крупное обсервационное исследование.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) женщины; 2) возраст от 18 до 65 лет; 3) установленный диагноз ХГБН в соответствии критериями Международной классификации головной боли III-β, 2013 [20]. Критерии невключения в исследование: 1) другие виды цефалгии (в т. ч. абюзусная ГБ), определяемые по критериям МКГБ-3β [20]; 2) беременность или лактация; 3) прием добавок витамина D в течение последних 4 недель; 4) текущее органическое неврологическое заболевание; 5) острое или хроническое соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; 6) первичное психическое заболевание. При наступлении перечисленных состояний пациентки исключались из исследования.

**Методы обследования.** Все пациентки, включенные в исследование, совершали обязательные визиты к врачу-исследователю: начальный визит (0-й) и два терапевтических-визита (1-й и 2-й). 0-й и 1-й визиты выполнялись на первой неделе исследования, 2-й – на 17-й неделе исследования. На 0-м визите проводилось клиническое обследование пациенток, собирались демографические данные и принималось решение о включении пациенток в исследование. Клиническое обследование включало общепринятые процедуры: сбор жалоб и анамнеза, исследование неврологического и соматического статуса. Лечебные визиты (то есть 1-й и 2-й) включали оценку параметров ГБ, влияния цефалгии на качество жизни пациенток, частоты приема анальгетиков и наличия ДПМ. К каждому из этих визитов был приурочено измерение содержания VD в крови пациенток.

Для оценки цефалгии и ее динамики использовался дневник-календарь ГБ<sup>1</sup>, который пациентки заполняли с первого дня включения в исследование и до его окончания. Основными параметрами цефалгии считались: ЧГБ, дней в месяц; ДГБ, часов в день; ИГБ, измеряемая по 11-балльной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ).

<sup>1</sup> Дневник головной боли. Российское общество по изучению головной боли. Режим доступа: <http://headache-society.ru/images/%C4%CD%C5%2C%CD%C8%CA%20%C3%CE%CB%CE%2C%CD%CE%9%20%C1%CE%CB%88.pdf>.

Помимо мониторинга цефалгии, дневник-календарь применялся как средство учета частоты приема анальгетиков, используемых пациентками для купирования приступов ГБ (прием анальгетиков, дней в месяц). Влияние ГБ на качество жизни исследуемых с ХГБН измерялось с помощью индекса HIT (The Headache Impact Test – 6) [21].

ДПМ оценивали пальпацией следующих пар мышц: лобной, височной, жевательной, грудино-ключично-сосцевидной, трапециевидной. При наличии болезненности хотя бы в одной из перечисленных пар мышц считалось, что ДПМ присутствует. Содержание VD определяли путем лабораторного измерения уровня 25(OH)D сыворотки венозной крови, взятой утром натощак. При выполнении измерения на фоне приема колекальциферола забор образцов производился на 4-й день от последнего приема препарата. Для определения концентрации 25(OH)D применялся метод хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах системы ARCHITECT 25-OH Vitamin D (Abbott Laboratories, США). Результаты интерпретировались согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых» [22]. Уровень VD считался нормальным при концентрации 25(OH)D в интервале 30,0–150,0 нг/мл (перерасчет концентрации 25(OH)D: нг/мл  $\times$  2,496  $\Rightarrow$  нмоль/л). Содержание 25(OH)D  $<$ 30 нг/мл расценивалось как гиповитаминоз: уровень 20,0–29,9 нг/мл оценивался как недостаточность VD, уровень  $<$ 20,0 нг/мл – как дефицит VD.

Первоначально в исследование было включено 161 женщина с ХГБН. На 1-м визите по итогам измерения уровня 25(OH)D было отобрано 125 пациенток с гиповитаминозом, т. е. с дефицитом и недостаточностью VD.

**Дизайн исследования.** Пациентки с гиповитаминозом распределялись методом простой рандомизации на 3 группы дифференцированного лечения ХГБН: группы 1, 2 и 3. У женщин группы 1 осуществлялась коррекция гиповитаминоза; у пациенток группы 2 использовалась стандартная профилактическая терапия ХГБН; в группе 3 применялись одновременно оба метода медикаментозного лечения. Длительность терапии во всех группах составляла 16 нед. После лечения проводилось сравнение итогов дифференцированной терапии по каждому из оцениваемых клинических параметров.

**Методы лечения.** При лечении пациенток использовались 3 лекарственных препарата: ибупрофен для купирования приступов ГБ, колекальциферол для коррекции гиповитаминоза, amitриптилин в качестве препарата стандартной профилактической терапии ХГБН. Все препараты применялись у пациенток соответствующих групп с 1-го дня терапии и до окончания исследования.

Ибупрофен использовался у всех пациенток. Для прерывания приступа цефалгии рекомендовался прием 400 мг препарата. Женщины, использовавшие до включения в исследование другие анальгетики, переводились на ибупрофен с 1-го дня терапии.

Колекальциферол (водный пероральный раствор в каплях, 1 капля 500 МЕ витамина) назначался женщинам советующих групп первоначально в виде терапевти-

ческого курса, далее в виде профилактического. Терапевтический курс составлял 4 недели приема препарата по 50 капель (25000 МЕ) 2 раза в неделю с приблизительно равными интервалами (итого 200000 МЕ в месяц). Профилактический курс составлял 12 нед. приема препарата по 3 капли (1500 МЕ) в день. Amitриптилин назначался в дозе 50 мг/день, начальная доза препарата составляла 10 мг/день, шаг титрации – 10 мг/нед.

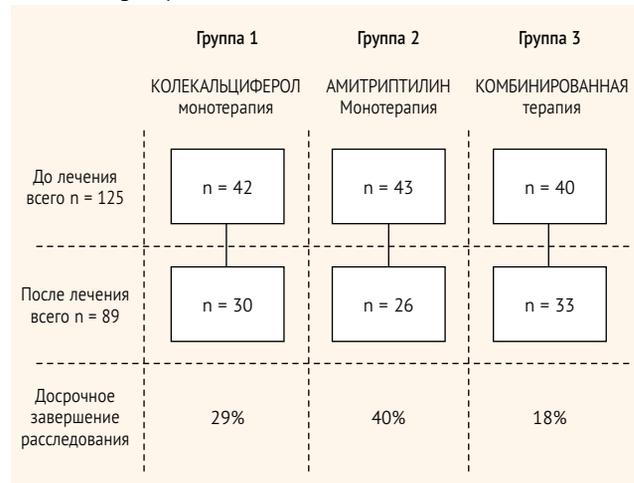
Эффективность лечения оценивалась по снижению ЧГБ от исходного значения параметра в процентах и в днях за месяц. Основным критерием достаточной эффективности терапии ХГБН являлось уменьшение ЧГБ на  $\geq$ 50%. Дополнительными показателями эффективности терапии считались уменьшение частоты приема анальгетиков, влияния ГБ на качество жизни пациенток и снижение выраженности или представленности оцениваемых нарушений.

**Группы дифференцированной терапии.** Исследуемые пациентки распределились по группам дифференцированной терапии в следующих количествах: группа 1 (монотерапия колекальциферолом) – 42 чел., группа 2 (монотерапия amitриптилином) – 43 чел., группа 3 (комбинированная терапия) – 40 чел. Через 4 мес. лечения общее количество пациенток в этих группах составляло 89 человек: в группе 1 – 30 чел., в группе 2 – 26 чел., в группе 3 – 33 чел. В группе 1 досрочно завершили исследование 29% (12/42) женщин от исходного количества пациенток в группе, в группе 2 – 40% (17/43), в группе 3 – 18% (7/40). Всего досрочно завершили исследование 29% (36/125) пациенток (рис. 1).

**Статистика.** Для обработки полученных данных применялся пакет профессиональных статистических программ StatSoft Statistica 10.0.1011.0. Большинство полученных распределений не соответствовало критериям нормальности ( $p < 0,05$ ). Для описания количественных данных использовались медиана (Me), 25-й перцентиль (Q1) и 75-й перцентиль (Q3), представленные в виде Me [Q1; Q3]. Описание качественных данных включало

● **Рисунок 1.** Количество пациенток в группах дифференцированной терапии

● **Figure 1.** Number of female patients in the differential treatment groups



абсолютную и относительную частоту встречаемости признака. Различия между несвязанными группами устанавливались на основе расчета U-критерия Манна-Уитни или же  $\chi^2$  Пирсона (с использованием поправки Йетса или точного критерия Фишера) соответственно требуемому случаю. При сопоставлении значений признака в 3 независимых группах применялась поправка Бонферрони с критическим уровнем значимости  $p < 0,017$ . Динамика значений параметров оценивалась по статистикам для связанных групп: для совокупностей количественных данных – по W-критерию Вилкоксона, для качественных – по  $\chi^2$  МакНемара. При этом во всех случаях значение  $p < 0,05$  было установлено как статистически значимое.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст женщин с ХГБН и гиповитаминозом D составил в значениях медианы 39,0 лет (от 28,0 лет до 54,0 лет), длительность заболевания – 7,0 лет. Социально-демографические характеристики пациенток представлены в *табл. 1*. У исследуемых женщин с ХГБН цефалгия в целом имела высокую частоту (26,0 дн/мес), но при этом ГБ была довольно слабая (4,0 балла по ВАШ) и не имела тяжелого влияния на качество жизни пациенток (индекс НИТ 57,0 баллов). ДПМ наблюдалась у 3/4 женщин (72%, 90/125).

В каждой из групп дифференцированной терапии до начала лечения уровень 25(OH)D соответствовал недостаточности VD (нижней границе): в группе 1 – 21,1 [13,7; 25,1] нг/мл, в группе 2 – 22,4 [14,0; 26,3] нг/мл, в группе 3 – 22,5 [19,4; 24,7] нг/мл. До начала лечения группы 1, 2 и 3 были сравнимыми как по уровню 25(OH)D, так и по каждому из оцениваемых параметров ХГБН и возрасту пациенток, все  $p_{1-2} > 0,017$ , все  $p_{2-3} > 0,017$ , все  $p_{1-3} > 0,017$  (*табл. 2*).

**Результаты дифференцированной терапии.** В группе монотерапии колекальциферолом (группа 1) на фоне лечения содержание 25(OH)D повысилось до нормы VD: с 21,1 [13,7; 25,1] нг/мл до 32,5 [28,5; 36,3] нг/мл,  $p < 0,001$ . При этом у пациенток снизились значения ЧГБ, ДГБ,

● **Таблица 1.** Социально-демографические характеристики женщин с ХГБН и гиповитаминозом D (n = 125)

● **Table 1.** Socio-demographic characteristics of women with chronic daily tension headache (CDTH) and hypovitaminosis D (n = 125)

Параметр	Значение
Возраст (лет), Ме [Q1; Q3]	39,0 [35,0; 45,0]
Образование, n (%)	
высшее профессиональное	8 (6)
среднее профессиональное	73 (58)
основное общее	44 (35)
Занятость, n (%)	
работающие	62 (50)
неработающие	63 (50)
Семейное положение, n (%)	
замужем	86 (69)
не замужем	39 (31)

индекс НИТ и частота приема анальгетиков, все  $p \leq 0,001$ . ИГБ и встречаемость ДПМ в группе 1 не изменились, оба  $p > 0,05$  (*табл. 3*).

В группе монотерапии амитриптилином (группа 2) уровень 25(OH)D не изменился в ходе исследования: до лечения составлял 22,4 [14,0; 26,3] нг/мл, после – 23,0 [18,9; 27,3] нг/мл,  $p = 0,13$ . Таким образом, в группе 2 сохранялся гиповитаминоз. Монотерапия амитриптилином у этих женщин сопровождалась снижением значений всех параметров ХГБН, все  $p < 0,05$  (*табл. 4*).

В группе комбинированной терапии (группа 3), как и в группе монотерапии колекальциферолом, уровень 25(OH)D повысился до нормы VD: с 22,5 [19,4; 24,7] нг/мл до 32,3 [29,0; 37,0] нг/мл,  $p < 0,001$ . На фоне комбинированной терапии, как и на фоне монотерапии амитриптилином, снизились значения всех параметров ХГБН, все  $p < 0,05$  (*табл. 5*).

● **Таблица 2.** Сравнение групп дифференцированной терапии

● **Table 2.** Comparison of the differential treatment groups

Параметр	Группа 1 n = 42	Группа 2 n = 43	Группа 3 n = 40	p 1-2-3
25(OH)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	21,1 [13,7; 25,1]	22,4 [14,0; 26,3]	22,5 [19,4; 24,7]	0,672
Возраст (лет), Ме [Q1; Q3]	37,5 [35,0; 46,0]	39,0 [35,0; 45,0]	40,0 [36,0; 44,5]	0,899
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	26,0 [23,0; 30,0]	26,0 [24,0; 28,0]	27,0 [24,0; 30,0]	0,849
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	12,0 [10,0; 15,0]	14,0 [10,0; 16,0]	12,5 [9,0; 15,0]	0,680
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,567
НИТ (балл), Ме [Q1; Q3]	56,0 [52,0; 61,0]	56,0 [53,0; 58,0]	57,0 [53,0; 59,5]	0,815
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	12,0 [10,0; 14,0]	12,0 [11,0; 14,0]	12,5 [9,5; 14,0]	0,981
Наличие ДПМ (чел), n (%)	29 (69)	29 (67)	32 (80)	0,388

N – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения

● **Таблица 3.** Параметры ХГБН в группе монотерапии колекальциферолом

● **Table 3.** CDTN parameters in the colecalciferol monotherapy group

Параметр	До лечения n = 42	После лечения n = 30	p 1-3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	21,1 [13,7; 25,1]	32,5 [28,5; 36,3]	<0,001*
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	26,0 [23,0; 30,0]	19,0 [16,0; 23,0]	<0,001*
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	12,0 [10,0; 15,0]	10,8 [9,5; 12,4]	<0,001*
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,0 [4,0; 5,0]	4,2 [3,6; 4,6]	0,337
НIT (балл), Ме [Q1; Q3]	56,0 [52,0; 61,0]	54,0 [51,0; 59,0]	0,001*
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	12,0 [10,0; 14,0]	10,0 [8,0; 11,0]	0,001*
Наличие ДПМ (чел), n (%)	24 (80)	20 (67)	0,134

n – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения; \* – достоверное изменение

● **Таблица 4.** Параметры ХГБН в группе монотерапии amitриптилином

● **Table 4.** CDTN parameters in the amitriptyline monotherapy group

Параметр	До лечения n = 43	После лечения n = 26	p 1-3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	22,4 [14,0; 26,3]	23,0 [18,9; 27,3]	0,131
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	26,0 [24,0; 28,0]	12,0 [10,0; 14,0]	<0,001*
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	14,0 [10,0; 16,0]	9,5 [7,9; 10,8]	<0,001*
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,0 [3,0; 5,0]	3,1 [2,8; 3,7]	<0,001*
НIT (балл), Ме [Q1; Q3]	56,0 [53,0; 58,0]	50,0 [48,0; 55,0]	<0,001*
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	12,0 [11,0; 14,0]	7,0 [5,0; 8,0]	<0,001*
Наличие ДПМ (чел), n (%)	29 (67)	10 (38)	0,013*

n – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения; \* – достоверное изменение

● **Таблица 5.** Параметры ХГБН в группе комбинированной терапии

● **Table 5.** CDTN parameters in the combination therapy group

Параметр	До лечения n = 40	После лечения n = 33	p 1-3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	22,5 [19,4; 24,7]	32,3 [29,0; 37,0]	<0,001*
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	27,0 [24,0; 30,0]	9,0 [7,0; 13,0]	<0,001*
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	12,5 [9,0; 15,0]	8,9 [5,9; 9,8]	<0,001*
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,0 [4,0; 5,0]	3,1 [2,6; 3,6]	<0,001*
НIT (балл), Ме [Q1; Q3]	57,0 [53,0; 59,5]	47,0 [45,0; 51,0]	<0,001*
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	12,5 [9,5; 14,0]	5,0 [3,0; 7,0]	<0,001*
Наличие ДПМ (чел), n (%)	32 (80)	13 (39)	0,001*

n – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения; \* – достоверное изменение

**Сравнение результатов дифференцированной терапии.** Итоги дифференцированной терапии имели достоверное отличие по всем оцениваемым клиническим характеристикам, кроме встречаемости ДПМ. После лечения уровень 25(ОН)D в группах 1 и 3 был сравнимым и выше, чем в группе 2,  $p_{1-3} > 0,017$ ,  $p_{1-2} < 0,017$ ,  $p_{2-3} < 0,017$  (табл. 6).

Результаты лечения в группе 1, по сравнению с группой 2, оказались хуже по ЧГБ, ИГБ, индексу НIT и частоте приема анальгетиков, все  $p_{1-2} < 0,017$ . По ДГБ результа-

ты терапии в группах 1 и 2 не имели достоверных отличий,  $p_{1-2} > 0,017$  (табл. 6).

Результаты терапии в группе 1, по сравнению с группой 3, уступали по всем параметрам ХГБН, по которым итоги дифференцированной терапии имели отличие, все  $p_{1-3} < 0,017$  (табл. 6).

Итоги лечения в группе 3 оказались лучше, чем в группе 2 по снижению ЧГБ, индекса НIT и частоты приема анальгетиков, все  $p_{2-3} < 0,017$ . По ДГБ и ИГБ итоги лечения в группе 3 повторяли таковые в группе 2, оба  $p_{2-3} > 0,017$  (табл. 6).

- **Таблица 6.** Сравнение результатов дифференцированной терапии
- **Table 6.** Comparison of the differential treatment outcomes

Параметр	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 26	Группа 3 n = 33	p1-2	p1-3	p2-3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	32,5 [28,5; 36,3]	23,0 [18,9; 27,3]	32,3 [29,0; 37,0]	<0,001*	0,822	<0,001*
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	19,0 [16,0; 23,0]	12,0 [10,0; 14,0]	9,0 [7,0; 13,0]	<0,001*	<0,001*	0,005*
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	10,8 [9,5; 12,4]	9,5 [7,9; 10,8]	8,9 [5,9; 9,8]	0,026	<0,001*	0,061
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,2 [3,6; 4,6]	3,1 [2,8; 3,7]	3,1 [2,6; 3,6]	<0,001*	<0,001*	0,779
НIT (балл), Ме [Q1; Q3]	54,0 [51,0; 59,0]	50,0 [48,0; 55,0]	47,0 [45,0; 51,0]	0,011*	<0,001*	0,002*
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	10,0 [8,0; 11,0]	7,0 [5,0; 8,0]	5,0 [3,0; 7,0]	<0,001*	<0,001*	0,014*
Наличие ДПМ (чел), n (%)	20 (67)	10 (38)	13 (39)	0,035	0,030	0,942

n – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения; \* – достоверное отличие.

- **Таблица 7.** Снижение частоты цефалгии на фоне дифференцированной терапии
- **Table 7.** Reduction in the frequency of cephalalgia while using differential treatment

Параметр	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 26	Группа 3 n = 33
Снижение ЧГБ от исходной (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	5,5 [2,0; 10,0]	15,0 [11,0; 17,0]	17,0 [13,0; 21,0]
пациентки с дефицитом VD	10,0 [6,5; 18,0]	16,5 [13,0; 17,0]	20,0 [19,0; 22,0]
пациентки с недостаточностью VD	4,0 [2,0; 6,0]	14,0 [9,5; 16,0]	15,0 [12,0; 19,0]
Снижение ЧГБ от исходной (доля), Ме [Q1; Q3]	0,20 [0,11; 0,36]	0,54 [0,43; 0,61]	0,68 [0,50; 0,74]
пациентки с дефицитом VD	0,36 [0,22; 0,60]	0,55 [0,53; 0,61]	0,74 [0,71; 0,77]
пациентки с недостаточностью VD	0,13 [0,08; 0,25]	0,54 [0,41; 0,64]	0,54 [0,50; 0,73]

**Эффективность дифференцированной терапии.** В группе 1 эффективность терапии была небольшой: снижение ЧГБ в абсолютных значениях на 5,5 [2,0; 10,0] дн/мес или 20% в доле от исходной (табл. 7). У пациенток с дефицитом VD, по сравнению с женщинами с недостаточностью, эффективность монотерапии колекальциферолом оказалась выше. Так, у женщин с начальным дефицитом VD снижение ЧГБ от исходной составило 10,0 [6,5; 18,0] дн/мес, у пациенток с недостаточностью – 4,0 [2,0; 6,0] дн/мес,  $p = 0,002$ . Те же значения снижения ЧГБ в долях от исходной составляли 36% против 13% соответственно,  $p = 0,006$ .

В группе 2 эффективность лечения была достаточной: снижение ЧГБ на 15,0 [11,0; 17,0] дн/мес или 54% (табл. 7). У женщин с начальным дефицитом и недостаточностью VD отличий в снижении ЧГБ не было. В частности, у пациенток с дефицитом VD ЧГБ снизилась на 16,5 [13,0; 17,0] дн/мес, у женщин с недостаточностью – на 14,0 [9,5; 16,0] дн/мес,  $p = 0,268$ ; те же значения снижения ЧГБ в долях от исходной были равны 55% против 54% соответственно,  $p = 0,938$ .

В группе 3 эффективность терапии оказалась высокой: снижение ЧГБ от исходной на 17,0 [13,0; 21,0] дн/мес или 68% (табл. 7). У пациенток с дефицитом VD эффективность комбинированной терапии была больше, чем у женщин с недостаточностью: снижение ЧГБ на 20,0 [19,0; 22,0] дн/мес у первых против 15,0 [12,0; 19,0] дн/мес у вторых,  $p = 0,014$  или на 74% против 54% соответственно,  $p = 0,008$ .

У женщин с дефицитом VD эффективность терапии в группе 3 оказалась наибольшей, в группе 2 – средней,

в группе 3 – наименьшей: 74%, 55% и 36% соответственно,  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,011$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ . У пациенток с недостаточностью VD эффективность терапии в группах 2 и 3 не отличалась и была выше, чем в группе 1: 54%, 54% и 13% соответственно,  $p_{2-3} = 0,152$ ,  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$  (рис. 2).

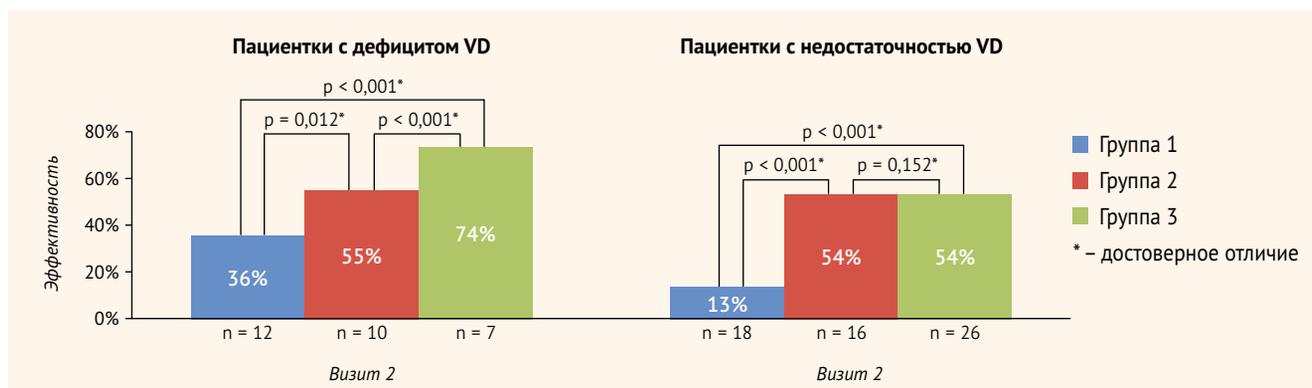
## ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотеза о наличии у женщин с ХГБН терапевтического эффекта компенсации гиповитаминоза подтвердилась. На фоне монотерапии витамином у исследуемых нами пациенток снизились ЧГБ, ДГБ, влияние цефалгии на качество жизни пациенток и частота приема анальгетиков.

Исследований по лечению колекальциферолом пациенток с ГБН ранее не проводилось. Ввиду этого, с одной стороны, наши данные представляют особую ценность. С другой стороны, это ограничивало возможность сопоставления полученных результатов с данными других работ. Тем не менее, наши находки по снижению на фоне лечения витамином ЧГБ и индекса НIT и отсутствию изменений ИГБ соответствовали данным исследований, в которых колекальциферол применялся при других формах цефалгии.

При первичных цефалгиях снижение ЧГБ на фоне лечения колекальциферолом было отмечено в 4 работах. Так, у пациентов с мигренью Т. Mottaghi et al. продемонстрировали уменьшение ЧГБ с 8,4 дн/мес до 5,9 дн/мес после 2,5 мес. терапии витамином, а Р. Gazerani et al. –

- **Рисунок 2.** Сравнение эффективности дифференцированной терапии
- **Figure 2.** Comparison of the effectiveness of the differential treatment



с 6,14 дн/мес до 3,28 дн/мес после 6 мес. лечения [23, 24]. C. Buettner et al. показали, что у пациентов с мигренью, получавших витамин (и симвастатин в дозе 40 мг/день), снижение ЧГБ было более выраженным по сравнению с теми, кто получал плацебо [25]. При кластерной цефалгии P. Batcheller обнаружил, что после лечения пациентов колекальциферолом в снижение ЧГБ наблюдалось у 80% исследуемых [26]. Кроме того, T. Mottaghi et al. и P. Gazerani et al. отметили отсутствие изменений ИГБ после приема пациентами колекальциферола [23, 24]. Результаты перечисленных работ соответствовали полученным нами данным касательно частоты и интенсивности цефалгии.

При хронической неуточненной цефалгии также был показан положительный опыт использования VD (в сочетании с кальцием 1000 мг/день) [27]. Так, R. Yilmaz et al. продемонстрировали, что после лечения колекальциферолом у пациентов уменьшилась ЧГБ и повысилось качество жизни. Результаты работы R. Yilmaz et al. согласовывались с нашими находками в отношении ЧГБ и индекса НИТ.

Одной из находок нашего исследования оказалась разность снижения ЧГБ в ответ на монотерапию колекальциферолом у женщин с начальным дефицитом и недостаточностью VD. Так, у пациенток с ХГБН и дефицитом VD против недостаточности при нормализации уровня 25(ОН)D ЧГБ снизилась более выражено: на 10,0 дн/мес и 4,0 дн/мес соответственно,  $p = 0,002$ .

Эффективность терапии ХГБН витамином при дефиците VD против недостаточности оказалась почти втрое выше: 36% против 13%,  $p = 0,006$ . При этом важно, что даже у пациенток с дефицитом эффективность монотерапии колекальциферолом оказалась невысокой и не соответствовала достаточной (была <50%). Ввиду этого используемый вариант терапии витамином не может быть рекомендован как самостоятельный метод лечения женщин с ХГБН.

Другие важные находки нашего исследования касались результатов комбинированной терапии ХГБН. Так, комбинированная терапия по сравнению со стандартной имела преимущество по снижению значения ЧГБ, индекса НИТ и частоты приема анальгетиков, т. е. у женщин с гиповитаминозом D использование амитриптилина оказалось более результативным при нормализации уровня 25(ОН)D, чем при сохранении у пациенток низкого уровня 25(ОН)D.

При этом именно по данным параметрам нами было получено улучшение на фоне монотерапии колекальциферолом. Кроме того, при использовании комбинации препаратов не были ослаблены желательные эффекты амитриптилина на ИГБ, на которую лечение витамином не оказало влияния. В частности, интенсивность цефалгии в группах комбинированной терапии и монотерапии амитриптилином уменьшилась сопоставимо.

Эффективность комбинированной терапии у пациенток с начальным дефицитом VD против недостаточности оказалась выше. Так, у первых ЧГБ уменьшилась на 20,0 дн/мес против 15,0 дн/мес у вторых,  $p = 0,014$ , или на 74% против 54% соответственно,  $p = 0,008$ . Эти результаты согласовывались с данными, полученными при монотерапии колекальциферолом.

Практически значимо, что у женщин, имевших до начала лечения дефицит VD, комбинированная терапия по эффективности превосходила стандартную: 74% против 55% соответственно,  $p < 0,001$ . Таким образом, у женщин с ХГБН и дефицитом VD нормализация уровня 25(ОН)D за счет использования колекальциферола может быть рекомендована как метод повышения эффективности стандартной терапии заболевания.

Среди других работ, с которыми было возможно провести сравнение этих данных, нами было обнаружено только одно наблюдение. A. Sayir et al. было выполнено исследование среди детей с мигренью, у которых сравнивались результаты лечения при использовании только амитриптилина и при его сочетании с VD [28]. Эти исследователи обнаружили, что при комбинированной терапии частота цефалгии снижалась более выражено, чем при монотерапии антидепрессантом, т. е. несмотря на разницу в возрасте пациентов и нозологии, результаты работы A. Sayir et al. соответствовали нашим данным по преимуществу комбинированного лечения над терапией амитриптилином в отношении снижения ЧГБ.

Кроме того, можно отметить, что наши выводы о возможности использования колекальциферола при терапии ХГБН оказались созвучными с общими рекомендациями, сформированными экспертами в отношении лечения витамином состояний боли. В частности, авторы актуального Кокрановского систематического обзора, посвященного данной теме, считают, что возможность использовать

препараты VD для монотерапии состояний, сопровождающихся болью, следует рассматривать консервативно. Однако эти эксперты не отрицают целесообразности добавления колекальциферола к базовой терапии этих состояний в качестве адьювантного средства [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компенсация гиповитаминоза у женщин с ХГБН обладает терапевтическим эффектом: сопровождается снижением ЧГБ, влияния ГБ на качество жизни пациенток и частоты приема анальгетиков. Данный метод лечения

имеет большую эффективность при дефиците VD против недостаточности. Тем не менее ни у тех, ни у других эффективность терапии не является достаточной для использования компенсации гиповитаминоза в качестве самостоятельного метода лечения ХГБН. При этом у женщин с дефицитом VD нормализация уровня 25(OH)D за счет использования колекальциферола может быть рекомендована как адьювантный метод повышения эффективности стандартной терапии заболевания. 

Поступила / Received 12.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2021

Принята в печать / Accepted 06.12.2021

## Список литературы

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053): 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
2. 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. *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).
3. Табеева Г.Р. Головная боль напряжения: от клинического многообразия к приоритетам терапии. *Врач*. 2014;(9):17–24. Режим доступа: <http://neuro.rusvrach.ru/ru/vrach-2014-09-04>.
4. Bendtsen L., Evers S., Linde M., Mitsikostas D., Sandrini G., Schoenen J., EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>.
5. Bendtsen L., Bigal M.E., Cerbo R., Diener H.C., Holroyd K., Lampl C. et al. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia*. 2009;30(1):1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x>.
6. Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В., Лебедева Е.Р., Наприенко М.В., Осипова В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *PMЖ*. 2016;(7):411–419. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyugolovnoy\\_boli\\_napryagheniya/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyugolovnoy_boli_napryagheniya/).
7. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 576 с.
8. Cui X., Gooch H., Petty A., McGrath J., Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:131–143. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.035>.
9. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>.
10. Tague S.E., Smith P.G. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones. *J Chem Neuroanat*. 2011;41(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.10.001>.
11. Cornet A., Baudet C., Neveu I., Baron-Van Evercooren A., Brachet P., Naveilhan P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res*. 1998;53(6):742–746. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9753201/>.
12. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100–105. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(01)00547-1).
13. Shipton E.A., Shipton E.E. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015;2015:904967. <https://doi.org/10.1155/2015/904967>.
14. Poisbeau P., Aouad M., Gazzo G., Lacaud A., Kemmel V., Landel V. et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol*. 2019;56(10):7208–7221. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1582-6>.
15. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(7):415–427. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27676659>.
16. Yong W.C., Sanguankee A., Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(12):2825–2833. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3754-y>.
17. Zadro J.R., Shirley D., Ferreira M., Carvalho Silva A.P., Lamb S.E., Cooper C., Ferreira P.H. Is Vitamin D Supplementation Effective for Low Back Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2018;21(2):121–145. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565945>.
18. Ghorbani Z., Togha M., Rafiee P., Ahmadi Z.S., Rasekh Magham R., Haghghi S. et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurol Sci*. 2019;40(12):2459–2477. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04021-z>.
19. Nowaczewska M., Wiciński M., Osiriński S., Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache—from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020;12(1):243. <https://doi.org/10.3390/nu12010243>.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>.
21. Nacht-Ouinekh F., Dartigues J.F., Henry P., Becq J.P., Chastan G., Lemaire N., El Hasnaoui A. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur J Neurol*. 2005;12(3):189–193. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00934.x>.
22. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Дефицит витамина D у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2016. 39 с. Режим доступа: [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342\\_deficit\\_vitamina\\_d\\_u\\_vzroslyh.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.pdf).
23. Mottaghi T., Askari G., Khorvash F., Maracy M.R. Effect of Vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. *J Res Med Sci*. 2015;20(5):477–482. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.163971>.
24. Gazerani P., Fuglsang R., Pedersen J.G., Sørensen J., Kjeldsen J.L., Yassin H., Nedergaard B.S. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D<sub>3</sub> supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):715–723. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519503>.
25. Buettner C., Nir R.R., Bertisch S.M., Bernstein C., Schain A., Mittelman M.A., Burstein R. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015;78(6):970–981. <https://doi.org/10.1002/ana.24534>.
26. Batcheller P.A. Survey of Cluster Headache (CH) Sufferers Using Vitamin D3 as a CH Preventative (P1.256). *Neurology*. 2014;82(23):2148–2148. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000557>.
27. Yilmaz R., Salli A., Cingoz H.T., Kucuksen S., Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(12):1255–1262. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12960>.
28. Cayir A., Turan M.I., Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(4):349–354. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20143606>.
29. Straube S., Derry S., Straube C., Moore R.A. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007771. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007771.pub3>.

## References

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
2. 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. *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).
3. Tabeeva G.R. Tension headache: from clinical diversity to therapy priorities. *Vrach*. 2014;(9):17–24. (In Russ.) Available at: <http://neuro.rusvrach.ru/ru/vrach-2014-09-04>.
4. Bendtsen L., Evers S., Linde M., Mitsikostas D., Sandrini G., Schoenen J., EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>.
5. Bendtsen L., Bigal M.E., Cerbo R., Diener H.C., Holroyd K., Lampl C. et al. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia*. 2009;30(1):1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x>.
6. Ahmadeeva L.R., Azimova Yu.E., Karakulova Yu.V., Lebedeva E.R., Naprienko M.V., Osipova V.V. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of tension headache. *RMI*. 2016;(7):411–419. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyugolovnoy\\_boli\\_napryagheniya](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyugolovnoy_boli_napryagheniya).
7. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – paradigm shift*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 576 p. (In Russ.)
8. Cui X., Gooch H., Petty A., McGrath J., Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:131–143. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.035>.
9. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>.
10. Tague S.E., Smith P.G. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones. *J Chem Neuroanat*. 2011;41(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.10.001>.
11. Cornet A., Baudet C., Neveu I., Baron-Van Evercooren A., Brachet P., Naveilhan P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res*. 1998;53(6):742–746. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9753201>.
12. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100–105. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00547-1).
13. Shipton E.A., Shipton E.E. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015;2015:904967. <https://doi.org/10.1155/2015/904967>.
14. Poisbeau P., Aouad M., Gazzo G., Lacaud A., Kemmel V., Landel V. et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol*. 2019;56(10):7208–7221. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1582-6>.
15. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(7):415–427. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27676659>.
16. Yong W.C., Sanguankee A., Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(12):2825–2833. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3754-y>.
17. Zadro J.R., Shirley D., Ferreira M., Carvalho Silva A.P., Lamb S.E., Cooper C., Ferreira P.H. Is Vitamin D Supplementation Effective for Low Back Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2018;21(2):121–145. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565945>.
18. Ghorbani Z., Togha M., Rafiee P., Ahmadi Z.S., Rasekh Magham R., Haghghi S. et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neural Sci*. 2019;40(12):2459–2477. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04021-z>.
19. Nowaczewska M., Wiciński M., Osiński S., Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache—from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020;12(1):243. <https://doi.org/10.3390/nu12010243>.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>.
21. Nachit-Ouinekh F., Dartigues J.F., Henry P., Becq J.P., Chastan G., Lemaire N., El Hasnaoui A. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur J Neurol*. 2005;12(5):189–193. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00934.x>.
22. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds). *Vitamin D deficiency in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 39 p. (In Russ.) Available at: [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342\\_deficit\\_vitamina\\_d\\_u\\_vzroslyh.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.pdf).
23. Mottaghi T., Askari G., Khorvash F., Maracy M.R. Effect of Vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. *J Res Med Sci*. 2015;20(5):477–482. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.163971>.
24. Gazerani P., Fuglsang R., Pedersen J.G., Sørensen J., Kjeldsen J.L., Yassin H., Nedergaard B.S. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D<sub>3</sub> supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):715–723. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519503>.
25. Buettner C., Nir R.R., Bertisch S.M., Bernstein C., Schain A., Mittleman M.A., Burstein R. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015;78(6):970–981. <https://doi.org/10.1002/ana.24534>.
26. Batcheller P.A. Survey of Cluster Headache (CH) Sufferers Using Vitamin D3 as a CH Preventative (P1.256). *Neurology*. 2014;82(23):2148–2148. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000557>.
27. Yilmaz R., Salli A., Cingoz H.T., Kucuksen S., Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(12):1255–1262. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12960>.
28. Cayir A., Turan M.I., Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(4):349–354. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20143606>.
29. Straube S., Derry S., Straube C., Moore R.A. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007771. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007771.pub3>.

## Информация об авторах:

**Колоскова Алла Анатольевна**, аспирант кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-невролог, поликлиническое отделение, Городская клиническая больница №24; 603053, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Васильева, д. 52; a.a.koloskova@yandex.ru

**Воробьева Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ovvorobeva@mail.ru

## Information about the authors:

**Alla A. Koloskova**, Postgraduate Student of the Department of Neurologic Diseases of the Professional Education Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Neurologist, City Clinical Hospital No. 24; 52, Geroy Vasilev St., Nizhny Novgorod, 603053, Russia; a.a.koloskova@yandex.ru

**Olga V. Vorobeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurologic Diseases of the Professional Education Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ovvorobeva@mail.ru

## Боль в шее: особенности диагностики и терапии

**А.А. Пилипович**, <https://orcid.org/0000-0001-7416-9050>, [aapilipovich@mail.ru](mailto:aapilipovich@mail.ru)

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

### Резюме

Боль в шее – довольно распространенная жалоба на приеме врача, в год частота ее возникновения составляет 10–21%. Она стоит на четвертом месте среди причин инвалидизации, почти 50% пациентов продолжают испытывать неприятные ощущения или повторные эпизоды болей. Наиболее подвержены боли в шее пожилые люди, что связано с прогрессирующими дегенеративными изменениями фасеточных суставов и межпозвоночных дисков. Однако причины у данного симптома могут быть самые разные. Диагностика при цервикалгии направлена прежде всего на исключение симптоматических болей, связанных с тяжелой соматической патологией, иммунными заболеваниями, инфекциями и онкологией. Коморбидные заболевания и факторы риска могут сочетаться между собой, обуславливая полиэтиологический болевой синдром. Основными этапами в алгоритме диагностики цервикалгии являются: подробный сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование и неврологический осмотр, а также визуализационные методы. Визуализация и электродиагностические методы далеко не всегда оказываются информативны у пациентов с хронической цервикалгией и при дегенеративной этиологии синдрома. Проведение МРТ и консультацию хирурга необходимо рекомендовать пациентам с ухудшением неврологической симптоматики или длительной постоянной болью. Консервативная терапия цервикалгии подразумевает сочетание немедикаментозных (соблюдение режима, ортопедическое лечение, ЛФК, физиотерапия и т. д.) и лекарственных методов. Последние зависят от наличия нейропатического компонента боли и длительности болевого синдрома. Терапия боли ноцицептивного характера обычно подразумевает комбинацию нестероидных противовоспалительных средств, неопиоидных анальгетиков и миорелаксантов. Тогда как при нейропатических болях препаратами первой линии являются трициклические антидепрессанты, дулоксетин, венлафаксин, прегабалин, габапентин. Успех терапии зависит от правильной индивидуальной оценки факторов возникновения боли, ее хронизации и возможных осложнений лечения. Терапевтический прогноз острой неспецифической цервикалгии обычно хороший, однако он становится менее предсказуемым, если боли приобретают хронический характер.

**Ключевые слова:** боль в шее, цервикалгия, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, терапия боли в шее

**Для цитирования:** Пилипович А.А. Боль в шее: особенности диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):55–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-55-62>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Neck pain: diagnostic and therapeutic features

**Anna A. Pilipovich**, <https://orcid.org/0000-0001-7416-9050>, [aapilipovich@mail.ru](mailto:aapilipovich@mail.ru)

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

### Abstract

Neck pain is a fairly common complaint when visiting a doctor, its occurrence frequency is 10–21% per year, and neck pain takes the 4<sup>th</sup> place among the causes of disability; almost 50% of patients continue to experience unpleasant sensations or repeated pain episodes. The elderly people are the most prone to the neck pain, this is associated with the progressive degenerative changes in the facet joints and intervertebral discs. However, reasons of this symptom can be of different kinds. Cervicalgia diagnosis is directed primarily to eliminate symptomatic pains associated with severe somatic pathology, immune diseases, infections and oncology. Comorbid diseases and risk factors can combine with each other causing the polyetiologic pain syndrome. Main steps of the cervicalgia diagnostic algorithm are the following: collection of complaints and anamnesis in detail, physical and neurological examination, and also use of visualization methods. Visualization and electrodiagnostic methods are not always informative for patients with chronic cervicalgia and in the degenerative etiology of the syndrome. MRI and the surgeon consultation must be recommended to patients with deteriorating neurological symptoms or with long-term constant pain. Conservative therapy of cervicalgia implies a combination of non-drug methods (compliance with regime, orthopedic treatment, leaf, physiotherapy, etc.) and pharmacotherapy. The last depends on the presence of a neuropathic component of pain and the duration of pain syndrome. The pain therapy with a nociceptive nature is usually implies a combination of non-steroidal anti-inflammatory remedies, non-opioid analgesics and muscle relaxants. Whereas neuropathic pains first-line preparations are tricyclic antidepressants, duloxetine, venlafaxine, pregabalin, gabapentine. The therapy success depends on the proper individual estimation of the pain factors, pain chronization and possible treatment complications. The therapeutic forecast of the acute nonspecific cervicalgia is usually good, but it becomes less predictable if the pain acquires chronic character.

**Keywords:** neck pain, cervicalgia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, neck pain therapy

**For citation:** Pilipovich A.A. Neck pain: diagnostic and therapeutic features. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-55-62>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Боль в шее – довольно распространенная жалоба на приеме врача, хотя считается, что только один из пяти человек с цервикалгией обращается за медицинской помощью [1]. Более 2/3 населения хотя бы однажды в жизни испытали эту боль [2], в год частота ее возникновения составляет 10–21%, и она стоит на четвертом месте среди причин инвалидизации [3]. Примерно половина случаев острой цервикалгии благополучно разрешается с терапией или без нее, однако почти 50% пациентов продолжают испытывать неприятные ощущения или повторные эпизоды болей. При наличии эпизода цервикалгии в анамнезе вероятность ее повторения значительно увеличивается [4], что, очевидно, ухудшает прогноз текущего болевого синдрома; примерно в четверти случаев боль в шее повторяется уже в последующие несколько месяцев [5]. Боль не только влияет на качество жизни напрямую, но и способствует развитию депрессии, мешает работать и снижает продуктивность труда, что совместно приводит к существенной инвалидизации. К сожалению, боль в шее, очевидно, связана с работой на компьютере и в офисе, и, скорее всего, ее распространенность продолжит расти.

Наиболее подвержены боли в шее пожилые люди, что связано с прогрессирующими дегенеративными изменениями фасеточных суставов и межпозвонковых дис-

ков [6]. Однако причины у данного симптома могут быть самые разные: от довольно безобидных, таких как напряжение мышц и артрит, до более тяжелых и опасных, включающих переломы, спинномозговые травмы, повреждение нервов, неопластические, инфекционные и воспалительные процессы. В последнем случае особенно важно вовремя распознать сигналы потенциальной опасности (красные флаги) и поставить точный диагноз.

## ДИАГНОСТИКА ЦЕРВИКАЛГИЙ

Специальная группа по изучению проблемы боли в шее (The Neck Pain Task Force) отмечает, что «боль в шее может быть признаком практически любого расстройства и заболевания, которое локализуется выше лопаток» и ограничивается «болью, находящейся в анатомической области шеи... с иррадиацией или без нее на голову, туловище и верхние конечности» [7]. Диагностика при цервикалгии направлена прежде всего на исключение симптоматических болей, причиной которых может стать тяжелая соматическая патология, иммунные заболевания, инфекции и опухоли. Любые быстро прогрессирующие неврологические симптомы требуют незамедлительного тщательного обследования. В *табл. 1* обобщены некоторые из наиболее серьезных диагнозов и связанные с ними симптомы, а также рекомендуемые методы диагностики [8].

- **Таблица 1.** Основные причины специфических болей в шее
- **Table 1.** Main causes of the specific neck pain

Нозология	Возможные симптомы и находки	Рекомендуемые исследования
Инфекция: поражение костной ткани при туберкулезе и остеомиелите, эпидуральный абсцесс, опоясывающий герпес, менингит, остеомиелит и пр.	Лихорадка, общая слабость, ночная потливость, фотофобия, другие менингеальные знаки, симптомы натяжения (Кернига, Брудзинского), ригидность мышц шеи	СРБ, СОЭ, лейкоцитарная формула, люмбальная пункция, МРТ
Иммунные заболевания: анкилозирующий спондилит, ревматическая полимиалгия, артриты ревматоидный, псориатический, при воспалительных заболеваниях кишечника, синдром Рейтера и реактивные артриты	Генерализованная боль в суставах, утренняя скованность, улучшающаяся после движения, деформация, отек и прочие признаки поражения суставов	СРБ, СОЭ, ревматоидный фактор, рентген
Онкология: опухоли шейного отдела позвоночника, метастазы (часто рак молочной железы, простаты, легкого, реже рак почки, щитовидной железы, пищевода, меланомы)	Некурабельные боли, особенно по ночам, непроходящие в покое, значительная болезненность при надавливании на кость, симптомы миелопатии, анорексия, потеря веса, лихорадка, онкологический анамнез	МРТ
Миелопатия: боковой амиотрофический склероз, компрессия спинного мозга, поперечный миелит	Глубокая ноющая боль в шее, возможно, с корешковыми симптомами, парезом, изменением сухожильных рефлексов и мышечного тонуса, синдромом Лермитта, нарушением функции мочевого пузыря и кишечника, фасцикуляциями, атаксией, тремором	ЭМГ, МРТ, консультация нейрохирурга
Синдром верхней апертуры грудной клетки или лестничной мышцы (сдавление подключичной артерии и нижних корешков плечевого сплетения передней и средней лестничной мышцы или добавочным ребром, прижимающими их к верхним грудным позвонкам)	Боли, распространяющиеся вниз по руке, усиливающиеся при повороте головы, отведении руки в сторону, глубоком вдохе, болезненность при пальпации над дистальными венами руки или малой грудной мышцы; ощущение напряжения шейных мышц, тяжести, онемения и слабость в руке до пареза кисти и атрофии мышц (редко); сосудистые симптомы: отечность, синюшность, похолодание руки, ослабление пульса до исчезновения при подъеме руки или наклоне и повороте головы, припухлость в надключичной ямке	МРТ или дуплексное сканирование магистральных артерий головы
Острые сосудистые состояния: расслоение артерий, вертебро-базилярная недостаточность	Режущая, раздражающая боль в шее, диплопия, дроб-атаки, головная боль, потеря сознания, транзиторная ишемическая атака, головокружение, нарушения зрения	КТ или КТ-ангиография

● **Таблица 2.** Симптомы поражения шейных корешков  
 ● **Table 2.** Symptoms of the cervical nerve root injury

Показатель	Корешок				
	C5	C6	C7	C8	Th1
Иннервация кожи	Наружная поверхность плеча	Наружная поверхность предплечья, большой палец, часть указательного пальца	Ладонь, часть указательного, средний и безымянный пальцы	Внутренняя поверхность предплечья и кисти, мизинец	Внутренняя поверхность плеча
Иннервация мышцы	Дельтовидная	Двуглавая плеча	Трехглавая плеча	Длинный разгибатель большого пальца кисти, поверхностный и глубокий сгибатели пальцев	Межкостные
Нарушенное движение	Отведение руки	Сгибание предплечья	Разгибание предплечья	Сжатие пальцев в кулак	Отведение и приведение пальцев
Нарушенные рефлексы	С бицепса	С бицепса и лучевой	С трицепса	-	-

Некоторые коморбидные заболевания и факторы повышают вероятность возникновения боли в шее:

- возраст старше 50 лет (обуславливает дегенеративные изменения, которые сужают позвоночный канал и могут привести к миелопатии);
- хроническое воспаление, синдром Марфана, ревматоидный артрит (ведут к хрупкости костей, переломам);
- сахарный диабет, иммуносупрессия, медикаментозные инъекции, почечная или печеночная недостаточность, долгое использование стероидных препаратов (провоцируют инфекции);
- текущий онкологический процесс или онкология в анамнезе (повреждение вследствие метастазов или первичной опухоли);
- предшествующая травма (повреждение костей или связок, изменения при хлыстовой травме);
- трисомия 21 (атлантаксиальная нестабильность).

Основными немодифицируемыми факторами риска развития неспецифической боли в шее считаются возраст, пол (чаще страдают женщины) и генетическая предрасположенность, среди модифицируемых факторов подчеркивается влияние стрессов и психологических травм, нарушение сна, избыточный вес и курение табака [9–12]. Эти заболевания и факторы риска могут сочетаться между собой, обуславливая полиэтиологический болевой синдром.

Дегенеративные заболевания позвоночника и травмы считаются главными причинами неспецифической боли в шее [13]. Дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника обуславливают возникновение трех клинических синдромов:

- 1) аксиальных болей в шее – цервикалгии (возможна иррадиация в руку – цервикобрахиалгия, в голову – цервикокраниалгия или в грудную клетку – цервикоторакалгия);
- 2) цервикальной радикулопатии;
- 3) цервикальной миелопатии.

Возможно как сочетание всех трех симптомов, так и асимптомное течение дегенерации без болей. Наиболее часто поражается диск C5–C6 и в несколько меньшей степени – диски C6–C7 и C4–C5 [14]. По длительности болевой синдром подразделяют на острый (менее 4 нед.), подострый (1–4 мес.) и хронический (более 4 мес.).

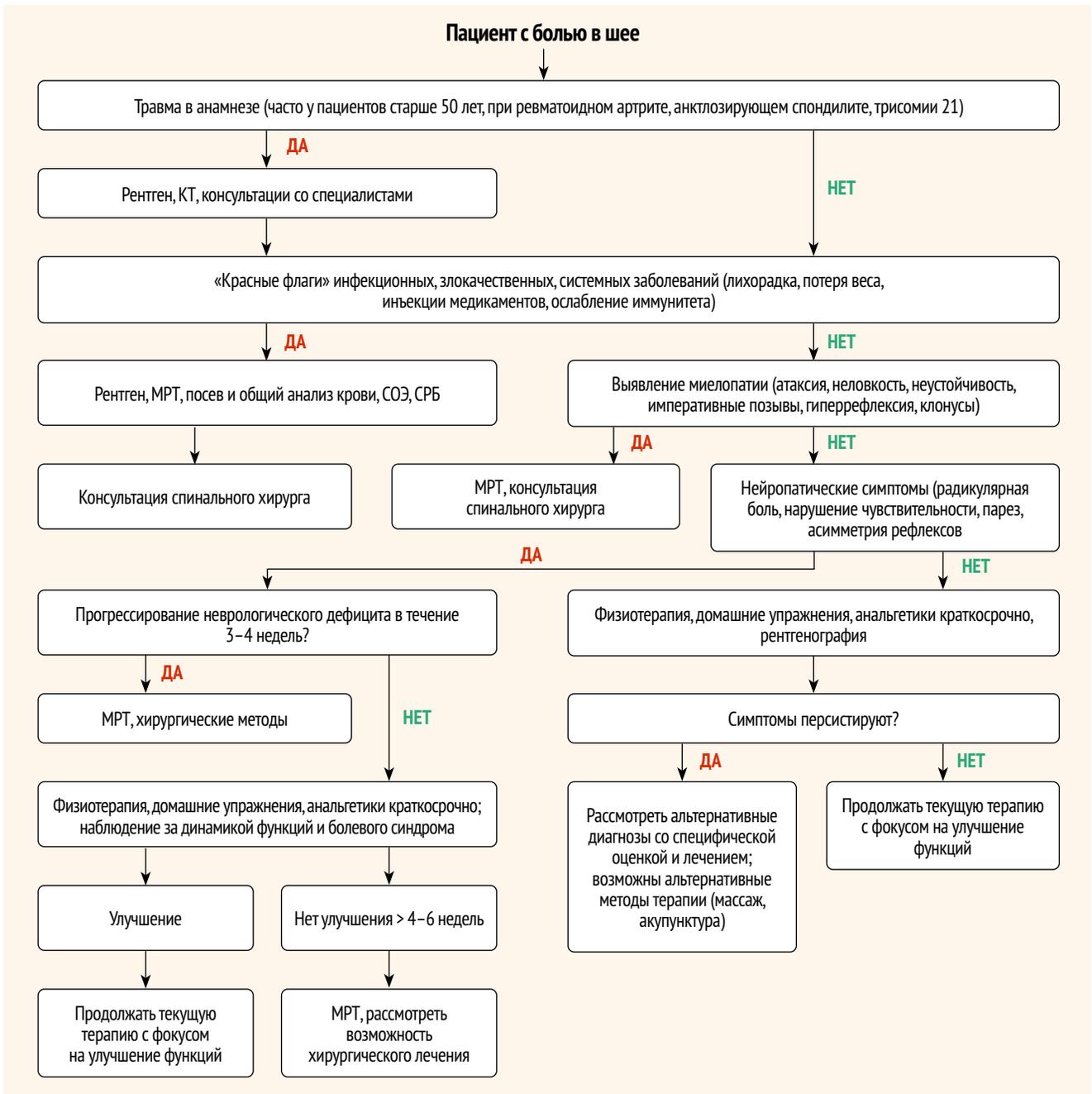
Значительная часть болей имеет склонность к повторению или хронизации.

*Цервикалгия* при дегенеративных изменениях в позвоночнике (остеохондрозе) обычно тупая и ноющая, чаще односторонняя, локализуется в задней части шеи, часто появляется при неудобном положении (например, после сна), усиливается при движении и ослабевает в покое и тепле. Боль сопровождается напряжением мышц и ограничением подвижности шейного отдела позвоночника, болезненностью межпозвоночных суставов. Довольно распространены случаи острой боли в шее – *острая кривошея*. Это вынужденное фиксированное положение шеи вследствие выраженной боли и спазма мышц, боль обычно не иррадирует. Голова чаще всего наклонена и слегка повернута в сторону, противоположную боли, разгибание ограничено. Этот феномен часто возникает утром, после сна и длится от нескольких дней до двух недель, чаще всего встречается в возрасте 12–30 лет. Предположительной причиной ее возникновения считаются микроповреждения межпозвоночных дисков и суставов, не различимые при рентгенографическом исследовании.

*Цервикальная радикулопатия* [15, 16] возникает при компрессии или раздражении корешка спинномозгового нерва. Примерно в 20% случаев причиной являются изменения внутрипозвоночного диска, в основном же имеется комбинация дискогенных и спондилогенных нарушений. Чаще всего страдает нижний шейный отдел. Связь начала болей с травмами или физической нагрузкой выявляется примерно у 15% пациентов. Типичный возраст начала – 50–60 лет. Симптоматика обычно односторонняя, двустороннее поражение встречается в 5–36% случаев. При грыже межпозвоночного диска обычно поражается только один спинномозговой корешок (табл. 2), в случае множественного поражения нужно исключать злокачественное новообразование (метастазы в позвоночник, лимфому и пр.). Типичные проявления цервикальной радикулопатии включают:

- сенсорные симптомы, т. е. боли в шее, парестезии, радикулярные боли обычно присутствуют в области дерматомы и миотома, чаще на уровне дерматомы корешка

- **Рисунок.** Алгоритм диагностики и терапии пациента с болью в шее
- **Figure.** Algorithm for diagnosis and treatment of a patient with neck pain



C4 (60% случаев), боль в области лопатки обнаруживается приблизительно в половине случаев, а снижение чувствительности – у трети пациентов;

- болезненность при пальпации области шейного отдела позвоночника;
- снижение мышечной силы и угнетение глубоких сухожильных рефлексов с бицепса, супинатора и трицепса, слабость в верхних конечностях обнаруживается в 15% случаев;
- ограничение объема движений;
- гипотрофию мышц (менее 2% случаев), наиболее типичный уровень поражения – C6–C7.

**Цервикальная миелопатия** – повреждение спинного мозга на шейном уровне, обычно прогрессирует медленно, не всегда сопровождается болевыми ощущениями.

Поэтому даже без острой симптоматики при жалобах на глубокую боль в шее необходимо помнить о возможности миелопатии. Ее могут вызвать такие проявления возрастной дегенерации, как грыжи, костные шипы, утолщенные спинальные связки и прочие изменения, которые сужают спинномозговой канал и обуславливают компрессию спинного мозга. Для миелопатии характерны чувствительные нарушения (парестезии и онемение конечностей, снижение вибрационной чувствительности и глубокого мышечного чувства), повышение мышечного тонуса, неловкость и слабость в конечностях (чаще в руках), нарушения походки, связанные с сенсорной атаксией и (или) спастическим парезом, характерно изменение сухожильных рефлексов, усиление подошвенных рефлексов, возможны

клонусы, патологические рефлексы рук и ног, возможны нарушения функций органов малого таза.

На рис. представлен алгоритм диагностики и терапии пациента с болью в шее [8].

*Сбор жалоб и анамнеза* имеет первостепенное значение. Большое внимание уделяется выяснению характеристик болевого синдрома (характер и локализация болей, их интенсивность, связь с движением и физическими нагрузками, суточный ритм), его динамики и длительности течения (острый или хронический), оценке других жалоб, выяснению сопутствующих и перенесенных заболеваний, операций и травм. Далее эта информация учитывается при проведении физикального обследования и может помочь определить причину и выделить нейропатический и ноцицептивный компоненты боли. В одном из исследований [17] было показано, что 7% болей в шее являются нейропатическими, 43% связаны с другими причинами и 50% имеют смешанную этиологию, включающую нейропатический компонент. Выявление патогенетического механизма боли всегда необходимо с точки зрения правильного подбора терапии.

*Физикальное обследование* включает: осмотр положения головы и плеч, пассивных и активных движений и их объема, неврологический осмотр для исключения корешкового синдрома и миелопатии. Для выявления нейропатии рекомендуются следующие тесты [18–21]:

- патологический рефлекс Бабинского (характерен для поражения верхнего мотонейрона, например при миелопатии);
- патологический рефлекс Гоффмана (характерен для поражения верхнего мотонейрона, при локализации повреждения на уровне спинного мозга имеет довольно низкую прогностическую ценность);
- симптом Лермитта (возникает при компрессии или раздражении спинного мозга, может быть положительным у пациентов с цервикальной миелопатией, рассеянным склерозом, интраспинальным объемом, острым инфекционным процессом);
- тест Спурлинга (высокоспецифичный и чувствительный признак цервикальной радикулопатии: боль с иррадиацией вниз по руке, тогда как иррадиация боли в область лопатки – возможное свидетельство поражения фасеточного сустава), противопоказан при подозрении на нестабильность в шейном отделе позвоночника;
- тест натяжения для верхней конечности – ULTT (положительный результат – воспроизведение боли на любом этапе теста, тест высокочувствителен к шейной радикулопатии, рекомендуется использовать в комбинации с тестом Спурлинга);
- проба Адсона (положительна при синдроме лестничной мышцы: определяется ослабление или прекращение пульсации лучевой артерии при подъеме, отведении и вращении руки наружу, проба бывает положительна и у здоровых людей, рекомендуется использовать в комбинации с тестом Руза);
- тест Руза или EAST (Elevated arm stress test) (руки разведены в стороны, согнуты в локтях вверх, интенсивное сжатие и разжимание кистей в течении 3 мин приводит к развитию слабости, онемения и боли в руках – при компрессии сосуда, т.е. при синдроме лестничной мышцы).

*Инструментальные методы диагностики.* Обычная рентгенография – метод выбора для пациентов с впервые возникшей или нарастающей нетравматической болью в шее, в случае отсутствия симптомов опасности, так называемых красных флагов (по критериям Американского колледжа радиологов, 2018)<sup>1</sup>. Надо заметить, что взаимосвязь нейровизуализационных находок и клинической симптоматики далеко не всегда бывает очевидной. Визуализация может обнаружить аномалии даже у клинически здоровых людей, например, МРТ выявляет дегенеративные изменения цервикальных межпозвонковых дисков у 15% здоровых обследуемых старше 20 лет и более чем у 85% обследуемых старше 65 лет [22]. С другой стороны, у пациентов с постоянной болью в шее (после травмы без неврологических симптомов) КТ и МРТ чаще всего не выявляют патологии [23]. Поэтому считается, что диагностика и классификация болей в шее на основе нейровизуализации практически невозможны [24]. Однако при подозрении на тяжелое заболевание своевременная визуализация может иметь решающее значение. МРТ рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционный процесс, очевидную неврологическую патологию и прогрессирующую симптоматику. МРТ назначается при наличии умеренных или сильных болей в шее, длящихся более 6 нед. и не отвечающих на стандартную терапию. КТ полезна в случаях травматических повреждений, при подозрении на разрушение костей или наличии противопоказаний к проведению МРТ. ЭМГ и исследования проводимости по нервам не рекомендуются пациентам с болью в шее, за исключением случаев с наличием онемения, слабости или болей в конечностях. Нет достаточных доказательств эффективности электрофизиологических тестов даже при подозрении на радикулопатию. ЭМГ может быть полезной для исключения периферической невропатии верхней конечности [25].

## ТЕРАПИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЦЕРВИКАЛГИИ

При отсутствии красных флагов, требующих срочного вмешательства и специфической терапии, лечение цервикалгии заключается в купировании болевого синдрома и восстановлении функционирования. У многих пациентов боль со временем уменьшается и проходит независимо от терапии или наличия нейропатического компонента. Например, у большинства пациентов с шейной радикулопатией улучшение наступает без хирургического вмешательства, 80–90% имеют значительное снижение выраженности болевого синдрома, редукцию слабости и восстановление сухожильных рефлексов в течение 4 нед. [26]. Однако, как уже говорилось, боли часто рецидивируют. При выборе тактики лечения важна правильная оценка индивидуальных факторов риска и возможных осложнений терапии. Чаще всего рекомендуется сочетание лекарственных и нелекарственных методов.

Из нелекарственных методов рекомендуются: соблюдение режима и ортопедическая терапия (тепло, покой

<sup>1</sup> American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria®. Cervical Neck Pain or Cervical Radiculopathy. Available at: <https://acsearch.acr.org/docs/69426/Narrative>.

и воротник Шанса в острую стадию), мануальная терапия (коррекция патологии мышц и суставно-связочного аппарата, например, с помощью постизометрической релаксации), лечебная физкультура (особенно полезна для реабилитации и профилактики) [27–30]. Хорошие результаты дает сочетание этих методик с психотерапией. Акупунктура, инъекции в триггерные точки сухой иглой, тракционные и электростимуляционные методы требуют долгосрочных доказательных исследований [31–36]. Раннее начало мобилизационной физиотерапии и своевременное возвращение к нормальной физической активности считаются профилактикой хронизации болевого синдрома. Правильная организация ежедневной физической активности, рабочего места, спортивные занятия подбираются индивидуально, но есть ряд общих правил: убрать лишний вес, заниматься физкультурой и плаванием, следить за осанкой, прямо сидеть во время чтения, письма, работы на компьютере, делать перерывы в работе с гимнастическими упражнениями для шеи и плечевого пояса, не запрокидывать надолго голову и не наклонять голову во время поднятия тяжестей, спать на невысокой упругой / ортопедической подушке.

Лекарственная терапия цервикалгии зависит от характера боли. При нейропатических болях [37] препаратами первой линии являются трициклические антидепрессанты, дулоксетин, венлафаксин, прегабалин, габапентин. Препаратами второй линии считаются трамадол и пластыри с лидокаином и капсаицином. Трамадол показал краткосрочный умеренный анальгетический эффект при высоком риске возникновения зависимости и когнитивных нарушений [38]. При наличии противопоказаний к использованию оральных препаратов пластыри с лидокаином могут рассматриваться как препараты первой линии. Местные воздействия целесообразны при периферической нейропатической боли. Использование опиоидных наркотических анальгетиков при нейропатических болях ограничено (из-за риска возникновения зависимости, передозировки, смертности и побочных эффектов), в настоящее время они считаются препаратами третьей линии. Показано также, что краткосрочный курс оральных кортикостероидов (преднизолон) эффективен при острых радикулярных болях [39]. Хирургическое лечение показано в случаях прогрессирующего неврологического дефицита. При постоянной непрогрессирующей симптоматике однозначных рекомендаций не имеется, и решение принимается в каждом случае индивидуально. Существуют доказательства в пользу оперативного лечения после 4–8 нед. персистирующих болей, но долгосрочные исходы данной тактики до конца не изучены [40].

Терапия боли ноцицептивного характера обычно подразумевает комбинацию нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), неопиоидных анальгетиков и миорелаксантов (баклофен, сирдалуд, мидокалм, ботокс). При наличии триггеров в мышцах применяются инъекции локальных анестетиков, кортикостероидов, НПВС, ботулинического токсина [41, 42], однако долгосрочный эффект от этих манипуляций при цервикалгии не очевиден [43, 44].

**НПВС** широко применяются в клинической практике, в частности для купирования острых болей в шее, поскольку, как известно, оказывают сразу и анальгетическое, и противовоспалительное действие с хорошей эффективностью в отношении ноцицептивных болей. В терапии хронических, рецидивирующих болей их длительное применение ограничено рядом побочных эффектов со стороны желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой системы, органов кровотока, почек. Увеличение селективности к циклооксигеназе-2 (ЦОГ-2) повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, а к ЦОГ-1 – риск желудочно-кишечных осложнений. В данном случае безопасность назначаемых средств особенно актуальна, поскольку пациенту предстоит их частое применение, и выбор препарата происходит с учетом всех индивидуальных особенностей [45]. Например, у пациентов с язвенной болезнью, диабетической или другой нефропатией, у пациентов пожилого и старческого возраста злоупотреблять назначением НПВС не рекомендуется. В случае высокого риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта более оправдано назначение селективных НПВС (ингибиторов ЦОГ-2), таких как нимесулид; с другой стороны, надо учитывать возможность сердечно-сосудистых осложнений [46].

Нимесулид считается атипичным относительно селективным блокатором ЦОГ-2. Фармакологический профиль этого препарата достаточно своеобразен и не похож на другие селективные и неселективные НПВС. Предполагается его влияние на иные молекулярные механизмы с участием простагландинов, помимо ингибирования ЦОГ-2. Аналогично экспериментальные данные свидетельствуют, что хороший профиль желудочно-кишечной безопасности данного препарата связан не только с низким влиянием на ЦОГ-1. Показано, что нимесулид способен предотвращать язвы, вызываемые классическими НПВС, тогда как у других селективных НПВС (группы коксибов) такой способности не обнаружено. Кроме того, в отличие от других селективных НПВС, нимесулид не имеет значимой кардиотоксичности [47]. При воспалительных процессах эффективность нимесулида обусловлена широким спектром влияния на иммунные и неиммунные клетки [48]. Препарат обладает рядом свойств, полезных для терапии дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата [49]:

- обратимо ингибирует образование простагландина E2 в очаге воспаления и в восходящих ноцицептивных путях, что приводит к анальгезирующему и противовоспалительному эффекту;
- уменьшает образование воспалительных цитокинов посредством угнетения высвобождения фактора некроза опухоли- $\alpha$ ;
- предотвращает разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани, поскольку подавляет синтез гистамина, интерлейкина-6, урокиназы и металлопротеаз (эластазы, коллагеназы);
- оказывает антиоксидантное действие, снижая активность миелопероксидазы и тормозя образование токсических продуктов распада кислорода;
- активирует глюкокортикоидные рецепторы, что усиливает противовоспалительное действие.

Хороший профиль безопасности и эффективность применения нимесулида были показаны в ряде клинических исследований [49–51]. В Италии нимесулид был впервые одобрен в 1985 г. и является самым популярным НПВС. В крупном исследовании, проходившем там в 2001–2008 гг., относительный риск развития желудочно-кишечных побочных эффектов при приеме препарата был оценен как низкий – средний и оказался существенно меньше, чем у других НПВС (ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба, мелоксикама, кетопрофена и пироксикама) [52].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неспецифическая боль в шее, связанная с дегенеративными изменениями опорно-двигательного аппарата и травмами, – это самая распространенная причина цервикалгии. Ее диагностика подразумевает исключение симптоматических болей, связанных с тяжелой соматической патологией, иммунными заболеваниями, инфекциями и онкологией. Основными этапами в алгоритме диагностики цервикалгии являются: подробный сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование и неврологический осмотр, а также визуализационные методы. Визуализация и электродиагностические методы далеко не всегда ока-

зываются информативны у пациентов с хронической цервикалгией и при дегенеративной этиологии синдрома. Проведение МРТ и консультацию хирурга необходимо рекомендовать пациентам с ухудшением неврологической симптоматики или длительной постоянной болью. Консервативная терапия цервикалгии подразумевает сочетание немедикаментозных (соблюдение режима, ортопедическое лечение, ЛФК, физиотерапия и т. д.) и лекарственных методов. Последние зависят от наличия нейропатического компонента боли и длительности болевого синдрома. Терапия боли ноцицептивного характера обычно подразумевает комбинацию нестероидных противовоспалительных средств, неопиоидных анальгетиков и миорелаксантов, тогда как при нейропатических болях препаратами первой линии являются трициклические антидепрессанты, дулоксетин, венлафаксин, прегабалин, габапентин. Успех терапии зависит от правильной индивидуальной оценки факторов возникновения боли, ее хронизации и возможных осложнений лечения. Терапевтический прогноз острой неспецифической цервикалгии обычно хороший, однако он становится менее предсказуемым, если боли приобретают хронический характер.



Поступила / Received 03.11.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 26.11.2021  
Принята в печать / Accepted 30.11.2021

## Список литературы / References

- Vasseljen O., Woodhouse A., Bjørngaard J.H., Leivseth L. Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. *Pain*. 2013;154(8):1237–1244. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.032>.
- Binder A. The diagnosis and treatment of nonspecific neck pain and whiplash. *Eura Medicophys*. 2007;43(1):79–89. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/europa-medicophysica/article.php?cod=R33Y2007N01A0079>.
- Murray CJ., Atkinson C., Bhalla K., Birbeck G., Bursstein R., Chou D. et al. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310(6):591–608. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.13805>.
- Carroll L.J., Hogg-Johnson S., van der Velde G., Haldeman S., Holm L.W., Carragee E.J. et al. Course and prognostic factors for neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl.):S75–S82. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31816445be>.
- Côté P., Cassidy D.J., Carroll L.J., Kristman V. The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study. *Pain*. 2004;112(3):267–273. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.004>.
- Cohen S.P. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):284–299. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.008>.
- Guzman J., Hurwitz E.L., Carroll L.J., Haldeman S., Côté P., Carragee E.J. et al. A new conceptual model of neck pain: linking onset, course, and care: the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl.):S14–S23. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181643efb>.
- Childress M.A., Stueck S.J. Neck Pain: Initial Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020;102(3):150–156. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2020/0801/p150.html>.
- Nielsen T.I., Holtermann A., Mork P.J. Physical exercise, body mass index, and risk of chronic pain in the low back and neck/shoulders: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):267–273. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr087>.
- Kääriä S., Laaksonen M., Rahkonen O., Lahelma E., Leino-Arjas P. Risk factors of chronic neck pain: a prospective study among middle-aged employees. *Eur J Pain*. 2012;16(6):911–920. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00065.x>.
- Bodin J., Ha C., Sérazin C., Descatha A., Leclerc A., Goldberg M., Roquelaure Y. Effects of individual and work-related factors on incidence of shoulder pain in a large working population. *J Occup Health*. 2012;54(4):278–288. <https://doi.org/10.1539/joh.11-0262-0a>.
- Hogg-Johnson S., van der Velde G., Carroll L.J., Holm L.W., Cassidy J.D., Guzman J. et al. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009;32(2 Suppl.):S46–S60. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2008.11.010>.
- Holm L.W., Carroll L.J., Cassidy J.D., Hogg-Johnson S., Côté P., Guzman J. et al. The burden and determinants of neck pain in whiplash-associated disorders after traffic collisions: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl.):S52–S59. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181643e3e>.
- Воробьева О.В. Цервикальная радикулопатия: диагностика и терапия. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;(2):40–44. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/tservikalnaya\\_radikulopatiya\\_diagnostika\\_i\\_terapiya.html](https://umedp.ru/articles/tservikalnaya_radikulopatiya_diagnostika_i_terapiya.html).
- Vorobieva O.V. Cervical radiculopathy: diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikihiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(2):40–44. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/tservikalnaya\\_radikulopatiya\\_diagnostika\\_i\\_terapiya.html](https://umedp.ru/articles/tservikalnaya_radikulopatiya_diagnostika_i_terapiya.html).
- Rodine R.J., Vernon H. Cervical radiculopathy: a systematic review on treatment by spinal manipulation and measurement with the Neck Disability Index. *J Can Chiropr Assoc*. 2012;56(1):18–28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280115/>.
- Murphy D.R., Hurwitz E.L., Gregory A., Clary R. A nonsurgical approach to the management of patients with cervical radiculopathy: a prospective observational cohort study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2006;29(4):279–287. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2006.03.005>.
- Liu R., Kurihara C., Tsai H.T., Silvestri P.J., Bennett M.I., Pasquina P.F., Cohen S.P. Classification and Treatment of Chronic Neck Pain: A Longitudinal Cohort Study. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(1):52–61. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000505>.
- Grijalva R.A., Hsu F.P., Wycliffe N.D., Tsao B.E., Williams P., Akpolat Y.T., Cheng W.K. Hoffmann sign: clinical correlation of neurological imaging findings in the cervical spine and brain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(7):475–479. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000794>.
- Cook C., Roman M., Stewart K.M., Leithe L.G., Isaacs R. Reliability and diagnostic accuracy of clinical special tests for myelopathy in patients seen for cervical dysfunction. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2009;39(3):172–178. <https://doi.org/10.2519/jospt.2009.2938>.

20. Davies B.M., Mowforth O.D., Smith E.K., Kotter M.R. Degenerative cervical myelopathy. *BMJ*. 2018;360:k186. <https://doi.org/10.1136/bmj.k186>.
21. Childress M.A., Becker B.A. Nonoperative Management of Cervical Radiculopathy. *Am Fam Physician*. 2016;93(9):746–754. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2016/0501/p746.html>.
22. Matsumoto M., Fujimura Y., Suzuki N., Nishi Y., Nakamura M., Yabe Y., Shiga H. MRI of cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(1):19–24. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.80b1.7929>.
23. Fennessy J., Wick J., Scott F., Roberto R., Javidan Y., Klineberg E. The Utility of Magnetic Resonance Imaging for Detecting Unstable Cervical Spine Injuries in the Neurologically Intact Traumatized Patient Following Negative Computed Tomography Imaging. *Int J Spine Surg*. 2020;14(6):901–907. <https://doi.org/10.14444/7138>.
24. MacDermid J.C., Walton D.M., Bobos P., Lomotan M., Carlesso L. A Qualitative Description of Chronic Neck Pain has Implications for Outcome Assessment and Classification. *Open Orthop J*. 2016;10:746–756. <https://doi.org/10.2174/1874325001610010746>.
25. Bono C.M., Ghiselli G., Gilbert T.J., Kreiner D.S., Reitman C., Summers J.T. et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *Spine J*. 2011;11(1):64–72. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2010.10.023>.
26. Radhakrishnan K., Litchy W.J., O'Fallon W.M., Kurland L.T. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain*. 1994;117(Pt 2):325–335. <https://doi.org/10.1093/brain/117.2.325>.
27. Gross A., Langevin P., Burnie S.J., Bédard-Brochu M.S., Empey B., Dugas E. et al. Manipulation and mobilisation for neck pain contrasted against an inactive control or another active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD004249. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004249.pub4>.
28. Vernon H., Humphreys K., Hagino C. Chronic mechanical neck pain in adults treated by manual therapy: a systematic review of change scores in randomized clinical trials. *J Manipulative Physiol Ther*. 2007;30(3):215–227. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2007.01.014>.
29. Bronfort G., Evans R., Anderson A.V., Svendsen K.H., Bracha Y., Grimm R.H. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(1 Pt 1):1–10. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00002>.
30. Barreto T.W., Svec J.H. Chronic Neck Pain: Nonpharmacologic Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(3):180–182. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2019/0801/p180.html>.
31. Trinh K., Graham N., Irnich D., Cameron I.D., Forget M. Acupuncture for neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD004870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004870.pub4>.
32. Young I.A., Michener L.A., Cleland J.A., Aguilera A.J., Snyder A.R. Manual therapy, exercise, and traction for patients with cervical radiculopathy: a randomized clinical trial. *Phys Ther*. 2009;89(7):632–642. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080283>.
33. Berger A.A., Liu Y., Mosel L., Champagne K.A., Ruoff M.T., Cornett E.M. et al. Efficacy of Dry Needling and Acupuncture in the Treatment of Neck Pain. *Anesth Pain Med*. 2021;11(2):e113627. <https://doi.org/10.5812/aapm.113627>.
34. Gattie E.R., Cleland J.A., Snodgrass S.J. Dry Needling for Patients with Neck Pain: Protocol of a Randomized Clinical Trial. *JMIR Res Protoc*. 2017;6(11):e227. <https://doi.org/10.2196/resprot.7980>.
35. Gattie E., Cleland J.A., Snodgrass S. The Effectiveness of Trigger Point Dry Needling for Musculoskeletal Conditions by Physical Therapists: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(3):133–149. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.7096>.
36. Kroeling P., Gross A., Graham N., Burnie S.J., Szeto G., Goldsmith C.H. et al. Electrotherapy for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004251. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004251.pub5>.
37. Finnerup N.B., Attal N., Haroutunian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).
38. Duehmk R.M., Derry S., Wiffen P.J., Bell R.F., Aldington D., Moore R.A. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD003726. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub4>.
39. Ghasemi M., Masaeli A., Rezvani M., Shaygannejad V., Golabchi K., Norouzi R. Oral prednisolone in the treatment of cervical radiculopathy: A randomized placebo controlled trial. *J Res Med Sci*. 2013;18(1 Suppl):S43–S46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743318/>.
40. Alentado V.J., Lubelski D., Steinmetz M.P., Benzel E.C., Mroz T.E. Optimal duration of conservative management prior to surgery for cervical and lumbar radiculopathy: a literature review. *Global Spine J*. 2014;4(4):279–286. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387807>.
41. Lavelle E.D., Lavelle W., Smith H.S. Myofascial trigger points. *Anesthesiol Clin*. 2007;25(4):841–851. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2007.07.003>.
42. Chen C.K., Nizar A.J. Myofascial pain syndrome in chronic back pain patients. *Korean J Pain*. 2011;24(2):100–104. <https://doi.org/10.3344/kjp.2011.24.2.100>.
43. Manchikanti L., Kaye A.D., Boswell M.V., Bakshi S., Gharibo C.G., Grami V. et al. A Systematic Review and Best Evidence Synthesis of the Effectiveness of Therapeutic Facet Joint Interventions in Managing Chronic Spinal Pain. *Pain Physician*. 2015;18(4):E535–582. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=18&page=E535>.
44. Langevin P., Peloso P.M., Lowcock J., Nolan M., Weber J., Gross A. et al. Botulinum toxin for subacute/chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD008626. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008626.pub2>.
45. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A., Furberg C., Roberts H., Taubert K.A. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115(12):1634–1642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424>.
46. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116(1):4–15. <https://doi.org/10.1172/JCI27291>.
47. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*. 2008;15(3):278–283. <https://doi.org/10.2174/092986708785497247>.
48. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol*. 2019;848:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>.
49. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Berghea F., Castellsague J., Codreanu C. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23–36. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1100986>.
50. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Grönroos J.M., Vesalainen R., Klaukka T., Huupponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(8):923–932. <https://doi.org/10.1080/00365520701192326>.
51. 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>.
52. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V., Drigo D., Riera-Guardia N., Giangreco M. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(4):365–375. <https://doi.org/10.1002/pds.3385>.

### Информация об авторе:

**Пилипович Анна Александровна**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, [aapilipovich@mail.ru](mailto:aapilipovich@mail.ru)

### Information about the author:

**Anna A. Pilipovich**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [aapilipovich@mail.ru](mailto:aapilipovich@mail.ru)

# Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности

Н.В. Ващенко<sup>1,2,✉</sup>, nina.vashch@gmail.com, А.М. Ужахов<sup>2,3</sup>, М.В. Богородская<sup>4</sup>, Д.З. Коробкова<sup>2</sup>, Ю.Э. Азимова<sup>2,3</sup>, К.В. Скоробогатых<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>4</sup> Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 43

## Резюме

**Введение.** Недавно разработанные моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду или его рецептору (CGRP) являются первыми таргетными препаратами для профилактической терапии как эпизодической, так и хронической мигрени. Они подробно исследованы в клинических испытаниях, однако на сегодняшний день имеется мало данных об их применении в реальной клинической практике.

**Цель** исследования – оценить эффективность и безопасность применения эренумаба в реальной клинической практике в течение 6 мес., а также узнать о воздействии препарата на чувствительность пациентов к препаратам для купирования приступа и удовлетворенность пациентов после лечения.

**Материалы и методы.** В рамках обсервационного когортного проспективного исследования мы изучали пациентов, обратившихся в клинику головной боли для назначения профилактической терапии мигрени, препаратом выбора для которой являлись моноклональные антитела, блокирующие рецептор CGRP – эренумаб. Оценивались предыдущая профилактическая терапия и ее эффективность, количество дней с мигренью в месяц, нежелательные явления, возникающие на фоне терапии эренумабом, эмоциональное состояние (HADS), влияние мигрени на повседневную активность (MIDAS), наличие аллодинии (ACS-12), эффективность терапии купирования приступа и удовлетворенность пациентов лечением. В исследовании участвовало 42 пациента: 6 мужчин, 36 женщин, средний возраст составил  $43,9 \pm 12,2$ . Из них 38 пациентов (90%) страдали хронической мигренью. Тридцати двум пациентам (76%) ранее была назначена профилактическая терапия, которая оказалась неэффективной.

**Результаты.** Среди наших пациентов мы выявили 11 пациентов с резистентной мигренью и одного пациента с рефрактерной мигренью. В ходе исследования два пациента выбыли из-за нежелательных явлений (запор). Тридцать пациентов продолжали прием эренумаба 70 мг в течение как минимум шести месяцев. Среднее количество дней мигрени в месяц до лечения составляло 22,8, после терапии снизилось до 7,3. Двадцать девять пациентов (72,5%) отметили, что после терапии улучшился ответ при купировании приступа головной боли препаратами.

**Выводы.** Результаты нашего исследования согласуются с международным опытом использования эренумаба и подтверждают безопасность и эффективность эренумаба в качестве препарата для профилактической терапии мигрени, в т.ч. резистентной к другим классам препаратов. Однако требуются дальнейшие исследования на большей выборке пациентов.

**Ключевые слова:** мигрень, профилактическая терапия, CGRP, моноклональные антитела, эренумаб

**Для цитирования:** Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Богородская М.В., Коробкова Д.З., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В. Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-64-70>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Six-month therapy of CGRP monoclonal antibodies in real-world clinical practice: an interim analysis of efficacy and safety data

Nina V. Vashchenko<sup>1,2,✉</sup>, nina.vashch@gmail.com, Alikhan M. Uzhakhov<sup>2,3</sup>, Maria V. Bogorodskaya<sup>4</sup>, Daria Z. Korobkova<sup>2</sup>, Julia E. Azimova<sup>2,3</sup>, Kirill V. Skorobogatikh<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia

<sup>3</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

<sup>4</sup> Research Clinical Centre for Neuropsychiatry; 43, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia

## Abstract

**Introduction.** Migraine is one of the most common disabling neurological disorders. Recently developed monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor are the first targeted medication for preventive therapy of both episodic and chronic migraine. They have been thoroughly investigated in clinical trials; however, there is little data from real-world clinical practice available to date.

The aim of this study is to assess the efficacy and safety of 6 months of treatment with erenumab in real-world clinical practice and investigate the effect of the drug on the patients' sensitivity to medicines for migraine headaches relief and patient satisfaction after treatment.

**Materials and methods.** Our observational cohort prospective study included patients in our Headache Clinic prescribed monoclonal antibodies blocking the CGRP-receptor – erenumab. During the investigation, we evaluated the previous preventive therapy and its efficacy, the number of days with migraine per month, adverse events occurring during the erenumab treatment, depression and anxiety (HADS), migraine disability (MIDAS), the presence of allodynia (ACS-12) and improved response to acute therapy after treatment. A total of 42 patients participated in the study: 6 men, 36 women, the average age was  $43.9 \pm 12.2$ . Of them, 38 patients (90%) had chronic migraine. Thirty-two patients (76%) had previously been prescribed preventive therapy, which proved ineffective, and 10 patients (24%) had not once received any type of migraine prevention.

**Results.** Among our patients, we identified 11 patients with resistant migraine and one patient with refractory migraine. During the study, two patients dropped out due to adverse events (constipation). Thirty patients continued the administration of erenumab 70 mg for at least six months. The average number of migraine days per month before treatment was 22.8, and after six months of treatment, it dropped to 7.3. Twenty-nine patients (72.5%) also noted that the response to acute headache treatment improved after the therapy.

**Conclusion.** The results of our study are consistent with the international experience of using erenumab and confirm its effectiveness for migraine preventive therapy, including difficult-to-treat migraine cases. However, further studies with more participants and evaluation of predictors of successful monoclonal antibody therapy are still needed.

**Keywords:** migraine, preventive therapy, CGRP, monoclonal antibodies, erenumab

**For citation:** Vashchenko N.V., Uzhakhov A.M., Bogorodskaya M.V., Korobkova D.Z., Azimova J.E., Skorobogatykh K.V. Six-month therapy of CGRP monoclonal antibodies in real-world clinical practice: an interim analysis of efficacy and safety data. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-64-70>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – неврологическое заболевание, проявляющееся периодическими приступами головной боли продолжительностью 4–72 ч. Согласно международной классификации головной боли 3-го пересмотра, типичными характеристиками этой головной боли являются односторонняя локализация, пульсирующий характер, умеренная или сильная интенсивность, ухудшение при обычной физической активности и ассоциация с тошнотой и/или фото- и фонофобией [1]. По распространенности причин нетрудоспособности среди 328 заболеваний и травм, оказывающих влияние на количество лет жизни, потерянных вследствие ухудшения здоровья (years lost due to disability – YLD), мигрень занимает 6-е место: в мире ей страдают, предположительно, более миллиарда людей [2].

Перед приступом мигрени до 1/3 пациентов испытывают ауру – преходящие очаговые неврологические симптомы, которые чаще всего являются визуальными, но могут также включать сенсорные симптомы и/или нарушения речи [1]. Патофизиологически аура начинается с корковой распространяющейся депрессии: распространяющейся волны клеточной возбудимости, за которой следует длительный период гиперполяризации. Далее возникает приступ головной боли, которая инициируется воздействием аллогенных нейропептидов на твердую мозговую оболочку [3, 4].

За последние несколько десятилетий мировое медицинское сообщество совершило большой прорыв в изу-

чении механизмов возникновения мигрени. Открытие более 30 лет назад кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP) и его роли в формировании мигренозного приступа позволило расширить возможности медикаментозного (профилактического) воздействия на мигрень [5]. В норме CGRP обладает защитными функциями, которые важны для физиологических и патологических состояний, связанных с сердечно-сосудистой системой и заживлением ран. Существуют данные, что CGRP в т. ч. может продуцироваться моноцитами, макрофагами и В-лимфоцитами, а также локализоваться в кератиноцитах [6].

Доказано, что CGRP является мощным вазодилататором, который широко представлен как в центральной, так и в периферической нервной системе и высвобождается из сенсорных нервных окончаний [7]. Хотя CGRP экспрессируется в С-волокнах, его рецепторные компоненты находятся в более толстых Аδ-волокнах, в т. ч. в нейронах ганглия тройничного нерва. Стимуляция рецептора CGRP увеличивает внутриклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) за счет активации аденилатциклазы.

Это обуславливает расширение мозговых артерий и дегрануляцию тучных клеток, преимущественно в сосудистой сети тройничного нерва, приводя к формированию нейрогенного воспаления не напрямую, а вызывая реализацию каскада сигналов [3, 7].

У пациентов, страдающих мигренью, внутривенное введение CGRP способно вызывать мигренеподобные приступы [8], а исследование крови пациентов с мигренью показало, что уровень CGRP может быть повышен как

во время приступа, так и в межприступный период [5, 9]. Эти данные привели к разработке антагонистов рецепторов CGRP с молекулой малого размера (джепанты) и моноклональных антител, нацеленных либо на CGRP, либо на его рецептор [10]. К таким моноклональным антителам относятся фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб и эренумаб [11]. В России в настоящее время для профилактического лечения мигрени зарегистрированы фреманезумаб и эренумаб. Эренумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое специфически блокирует рецептор CGRP для предотвращения развития приступов мигрени [12].

Ежегодно возрастает количество данных об эффективности эренумаба среди пациентов с мигренью. По данным двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования LIBERTY, у  $\frac{1}{3}$  пациентов наблюдалось снижение среднего числа дней мигрени в месяц на 50% или более от исходного уровня [13]. Многоцентровое исследование в реальной клинической практике в Италии [14], рандомизированное исследование в Японии [15] показали эффективность и безопасность эренумаба среди трудноизлечимых пациентов с хронической и эпизодической мигренью, в т. ч. с сопутствующей лекарственно-индуцированной головной болью. Многоцентровое исследование TELESCOPE, проведенное в Германии, подчеркивает, что терапия эренумабом особенно эффективна у пациентов, безуспешно использовавших несколько профилактических вариантов лечения до назначения моноклональных антител [16].

В России на текущий момент имеются публикации по 3-месячному наблюдению пациентов на терапии моноклональными антителами [17], однако отсутствуют данные с 6-месячным наблюдением за пациентами, использующими эренумаб в качестве профилактической терапии мигрени.

**Цель** данного исследования – оценить эффективность и безопасность применения эренумаба в реальной клинической практике в течение 6 мес., а также узнать о воздействии препарата на чувствительность пациентов к препаратам для купирования приступа и удовлетворенность пациентов после лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках обсервационного когортного проспективного исследования мы включили пациентов, обратившихся в клинику головной боли для назначения профилактической терапии мигрени, препаратом выбора для которой являлись CGRP-моноклональные антитела, блокирующие рецептор CGRP эренумаб. Диагнозы мигрени, лекарственно-индуцированной головной боли ставились на основании международной классификации головных болей 3-го пересмотра [1]. Диагнозы резистентной и рефрактерной мигрени установлены согласно консенсусу Европейской федерации головной боли об их определении [18]. Мы собирали у пациентов информацию о предшествующем опыте профилактики мигрени, классах препаратов, которые использовались, их переносимости и эффективности.

Также пациенты заполняли несколько опросников до и после начала профилактической терапии и вели дневник головной боли в течение всего исследования. На протяжении приема препарата пациенты также отмечали все появляющиеся нежелательные явления. Из опросников для оценки эмоционального состояния мы использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), для оценки влияния мигрени на жизнь пациента – шкалу Migraine Disability Assessment Test (MIDAS), наличие аллодинии оценивалось при помощи шкалы аллодинии 12-item Allodynia Symptom Checklist (ACS-12).

Мы оценивали эффективность терапии эренумабом в дозировке 70 мг после 3-го мес. исследования, принимали решение о смене тактики при неэффективности или продолжении терапии до 6 мес. при положительном эффекте. После 6 мес. лечения мы оценивали интенсивность ответа на терапию: пациенты, сообщившие о снижении дней с головной болью  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем, были определены как респондеры. Мы также отдельно выделили группу пациентов, у которых количество дней с головной болью снизилось на  $\geq 75\%$ , т. н. суперреспондеры. Также после лечения пациенты отвечали на вопросы об изменении ответа на препараты для купирования приступов (триптаны или нестероидные противовоспалительные препараты), а также высказывали свое мнение об эффективности лечения при помощи шкалы Patient Global Impression of Change (PGIC). PGIC представляет собой 7-балльную шкалу, отражающую оценку пациентом общего улучшения состояния, где 1 балл – «нет изменений», а 7 баллов – «значительное изменение, которое полностью улучшило состояние» [19]. Всего в исследование было включено 42 пациента (6 мужчин и 36 женщин), средний возраст которых составил  $43,9 \pm 12,2$  года. Из них 38 пациентов (90%) имели хроническую мигрень, 4 пациента – эпизодическую мигрень. У 6 пациентов (14%) была диагностирована мигрень с аурой, а у 28 пациентов (67%) – лекарственно-индуцированная головная боль.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Предшествующая профилактическая терапия

Десять пациентов (24%) не получали ранее препараты для профилактического лечения мигрени или получали назначение на короткий срок (менее 1 мес.), что недостаточно для оценки эффективности терапии. У 32 пациентов в анамнезе была профилактическая терапия мигрени без выраженного положительного эффекта. Препарат считался неэффективным, если был назначен в достаточной дозировке на срок от 3 мес. (согласно российским и международным рекомендациям), но не привел к снижению дней с головной болью на 50%. Терапия также считалась неэффективной, если пациент не мог принимать препарат из-за побочных эффектов.

Количество ранее используемых у пациентов классов препаратов для профилактического лечения мигрени представлено на *рис. 1*. Учитывая эти данные, среди наших пациентов можно выделить 11 пациентов с резистентной

мигренью и одного пациента с рефрактерной мигренью. Пациентка с рефрактерной мигренью попробовала лечение всеми доступными видами профилактической терапии, кроме CGRP-моноклональных антител, однако не получала достаточного положительного эффекта.

Мы также оценивали, какие виды профилактической терапии наиболее часто назначаются пациентам для профилактического лечения мигрени (рис. 2).

### Нежелательные явления

Пять пациентов (12%) отметили нежелательные явления на фоне приема препарата. Одна пациентка перестала принимать препарат после третьей инъекции, отметив усиление головокружения, тошноты, сонливости и светобоязни. Еще двое пациентов отметили аллергический ринит на фоне приема препарата, однако, несмотря на это, продолжили принимать эренумаб. Два пациента отменили прием препарата в связи с запором после первой инъекции, их данные не учитывались в дальнейшем анализе эффективности препарата, у обоих пациентов была хроническая мигрень.

### Эффективность

Всего 40 пациентов получили минимум по три инъекции эренумаба в дозировке 70 мг. После промежуточной оценки терапии 10 пациентов остановили прием препарата. Восемь (20%) из них прекратили прием эренумаба в дозировке 70 мг в связи с недостаточно выраженным положительным эффектом. Четверо из них затем перешли на дозировку 140 мг с дальнейшим снижением дней с головной болью более чем 50%. Одна пациентка перенесла коронавирусную инфекцию после третьей инъекции, в связи с чем прекратила прием профилактической терапии. Еще одна пациентка отменила прием препарата после третьей инъекции в связи с усилением симптомов, таких как головокружение, тошнота, сонливость, светобоязнь. Оставшиеся 30 пациентов получили минимум по 6 инъекций эренумаба в дозировке 70 мг, эффект терапии по снижению количества дней с головной болью представлен на графике (рис. 3).

Среднее количество дней с мигренью в месяц до начала лечения равнялось 22,8, после 3 мес. терапии – 11,8, а после 6 мес. терапии снизилось до 7,3. Таким образом, спустя 6 мес. терапии эренумабом было выявлено 7 респондеров и 17 суперреспондеров (снижение дней с головной болью на  $\geq 75\%$ ). При этом у 3 пациентов был 100%-ный ответ на лечение – в месяц осталось 0 дней с головной болью.

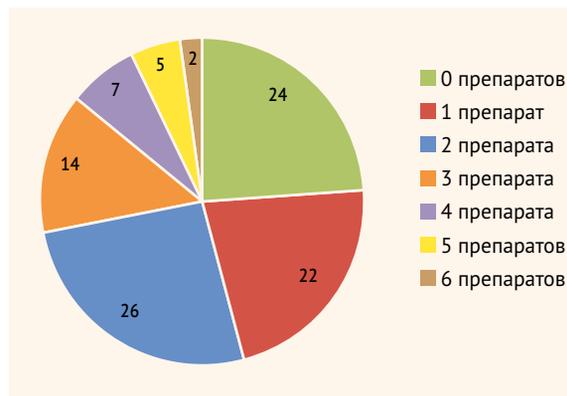
Из 30 пациентов, которые прошли 6-месячный курс препарата, 15 (50%) планируют продолжить терапию эренумабом минимум до 12 мес. в связи с удовлетворительным эффектом и хорошей переносимостью.

Через 6 мес. терапии эренумабом также снизились показатели по шкалам, которые пациенты заполняли в начале и в конце лечения (рис. 4).

На фоне приема эренумаба 29 пациентов (72,5%) также отметили, что улучшился ответ на терапию для купирования приступов.

● **Рисунок 1.** Количество классов препаратов, используемых ранее для профилактического лечения мигрени

● **Figure 1.** Number of drug classes previously used for preventive treatment of migraine



● **Рисунок 2.** Виды ранее используемой профилактической терапии мигрени

● **Figure 2.** Types of preventive therapy previously used to treat migraine

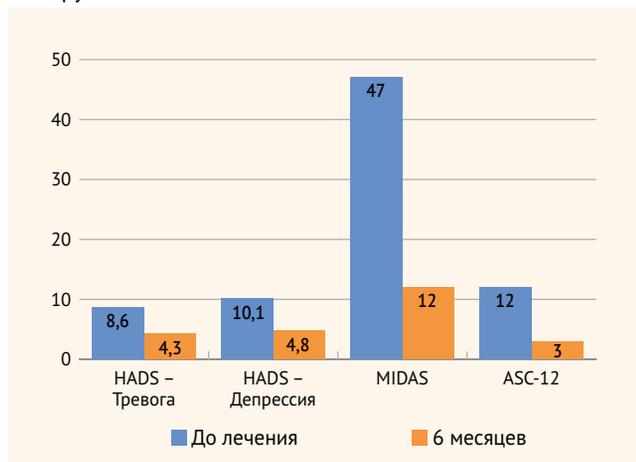


● **Рисунок 3.** Эффект профилактической терапии эренумабом на протяжении 6 мес.

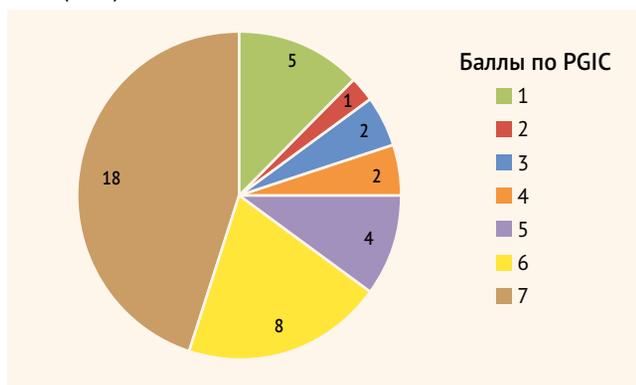
● **Figure 3.** Effect of 6 months of preventive therapy with erenumab



- **Рисунок 4.** Снижение показателей после 6 мес. терапии эренумабом
- **Figure 4.** Decrease in the values after 6 months of erenumab therapy



- **Рисунок 5.** Данные по шкале удовлетворенности терапией PGIC
- **Figure 5.** Scores measured using the satisfaction with therapy scale (PGIC)



По данным опросника Patient Global Impressions scale – Change (PGIC), 30 пациентов (75%) поставили 5–7 баллов и считают, что терапия определенно улучшила их болезненное состояние и они ощутили выраженную разницу в их самочувствии (рис. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование было проведено на группе пациентов, которые в большинстве своем достаточно плохо поддаются терапии: большой процент пациентов с хронической мигренью, сочетание с лекарственно-индуцированной головной болью, пациенты с резистентной и рефрактерной мигренью. Вместе с тем в нашем исследовании были категории пациентов, которые не включались в рандомизированные клинические исследования в связи с тяжелым течением мигрени [13, 20, 21]. Несмотря на это, процент респондеров и суперреспондеров в нашем исследовании в реальной клинической практике был даже выше, чем в некоторых клинических исследованиях. Однако наши данные совпадают с данными из клинической практики в других странах [14, 16]. Безусловно, мы не можем исключить эффект плацебо,

который достаточно высок у пациентов с головной болью [22, 23], но большое количество рандомизированных клинических исследований показывает эффективность эренумаба по сравнению с плацебо [24, 25].

У небольшого количества пациентов с хронической мигренью на фоне терапии снижение дней с головной болью не достигло 50%, однако пациенты продолжали прием эренумаба в течение 6 мес. в связи со снижением интенсивности головной боли и лучшим ответом на терапию для купирования приступа.

Половина пациентов с положительным эффектом продолжают принимать препарат более 6 мес., что рекомендовано в связи с кумулятивным эффектом терапии, а также доказанной безопасностью препарата даже при длительном применении в течение 5 лет [26].

Согласно нашим данным, прием эренумаба снизил интенсивность и влияние на качество жизни головной боли, а также симптомы депрессии и тревоги. Известно, что существует двунаправленная связь между мигренью и тревожно-депрессивными нарушениями [27, 28]. В данном случае снижение выраженности тревоги и депрессии может объясняться уменьшением количества дней с головной болью. Наши данные также показали уменьшение симптомов аллодинии, что указывает на возможную роль эренумаба в снижении сенсibilизации к головной боли, которая характерна для пациентов с хронической мигренью. Аллодиния является маркером центральной сенситизации и характерна для пациентов с хронической болью, в т. ч. с мигренью [29, 30].

Высокая удовлетворенность лечением обусловлена высокой эффективностью препарата, а также его безопасностью, возможностью сочетать с другими лекарственными средствами и удобством введения. Низкие оценки по шкале PGIC коррелируют с количеством пациентов, у которых не было положительного ответа на терапию эренумабом.

Четверть пациентов обратилась в клинику для назначения профилактической терапии, не имея предыдущего опыта лечения мигрени, но при этом препаратом выбора для этой группы пациентов также был эренумаб. В обновленных российских клинических рекомендациях по лечению мигрени препараты CGRP-моноклональных антител относятся к первой линии терапии для превентивного лечения мигрени и могут назначаться пациентам, которые ранее не получали профилактической терапии.

В нашем исследовании мы обнаружили сопоставимые показатели нежелательных явлений (12%) по сравнению с имеющимися рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями [15, 20, 21].

Настоящее исследование отличается длительным периодом наблюдения за пациентами по сравнению с другими – 6 мес. и выборкой тяжелых пациентов, данных по которым не так много в клинических исследованиях. Такое наблюдение помогло представить данные об эффективности у пациентов с резистентной мигренью (устойчивой к более чем 4 классам препаратов).

Однако, помимо этого, наше исследование имеет ряд ограничений, что в первую очередь связано с небольшим

количества пациентов, которые к настоящему моменту закончили 6-месячный курс терапии. Также мы оценивали не все характеристики, потенциально связанные с эффективностью терапии эренумабом, к примеру предшествующий ответ на триптаны, в связи с гетерогенностью группы.

## ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования согласуются с международным опытом использования эренумаба и подтверждают его эффективность и безопасность в качестве пре-

парата для профилактической терапии мигрени, в т. ч. резистентной к другим классам препаратов. На фоне терапии у пациентов уменьшается общий балл по шкале MIDAS, шкале HADS, снижаются симптомы аллодинии и улучшается ответ на терапию купирования приступа, что также согласуется с опубликованными данными. Необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов для подтверждения полученных результатов.

Поступила / Received 18.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 06.12.2021

Принята в печать / Accepted 14.12.2021

## Список литературы / References

- Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. *Cephalalgia*. 2010;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/033102417738202>.
- Vos T., Abajobir A.A., Abate K.H., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- Ashina M., Hansen J.M., Do T.P., Melo-Carrillo A., Burstein R., Moskowitz M.A. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting. *Lancet Neurology*. 2019;18(8):795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1).
- Karatas H., Erdener S.E., Gursoy-Ozdemir Y., Lule S., Eren-Koçak E., Sen Z.D., Dalkara T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013;339(6123):1092–1095. <https://doi.org/10.1126/science.1231897>.
- Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache: J Head Face Pain*. 2017;57:47–55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>.
- Russell F.A., King R., Smillie S.J., Kodji X., Brain S.D. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099–1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>.
- Wattiez A.S., Sowers L.P., Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Exp Opin Therap Targ*. 2020;24(2):91–100. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1724285>.
- Lassen L.H., Haderslev P.A., Jacobsen V.B., Iversen H.K., Sperling B., Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>.
- Cernuda-Morollón E., Larrosa D., Ramón C., Vega J., Martínez-Camblor P., Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191–1196. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72>.
- Charles A., Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet*. 2019;394(10210):1765–1774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8).
- Tardiolo G., Bramanti P., Mazzon E. Migraine: Experimental models and novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2932. <https://doi.org/10.3390/ijms20122932>.
- Ashina M., Dodick D., Goadsby P.J., Reuter U., Silberstein S., Zhang F. et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. *Neurology*. 2017;89(12):1237–1243. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004391>.
- Reuter U., Goadsby P.J., Lanteri-Minet M., Wen S., Hours-Zesiger P., Ferrari M.D., Klatt J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*. 2018;392:2280–2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0).
- Ornello R., Casalena A., Frattale I., Gabriele A., Affaitati G., Giamberardino M.A. et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Head Pain*. 2020;21:32. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01102-9>.
- Hirata K., Sakai F., Takeshima T., Imai N., Matsumori Y., Yoshida R. et al. Efficacy and safety of erenumab in Japanese migraine patients with prior preventive treatment failure or concomitant preventive treatment: subgroup analyses of a phase 3, randomized trial. *J Head Pain*. 2021;22:110. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01313-8>.
- Scheffler A., Messel O., Wurthmann S., Nsaka M., Kleinschnitz C., Glas M. et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *J Head Pain*. 2020;21:84. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>.
- Vashchenko N.V., Korobkova D.Z., Skorobogatikh K.V., Azimova J.E. Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Neur Neurops, Psychosom*. 2021;6:18–22. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-62-66>.
- Sacco S., Braschinsky M., Ducros A., Lampl C., Little P., van den Brink A.M. et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine. *J Head Pain*. 2020;21:76. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-5>.
- Hurst H., Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipul Physiol Ther*. 2004;27(1):26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2003.11.003>.
- Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y., Broessner G., Bonner J.H., Zhang F. et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Eng J Med*. 2017;377:2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>.
- Dodick D.W., Ashina M., Brandes J.L., Kudrow D., Lanteri-Minet M., Osipova V. et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026–1037. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>.
- de Craen A.J.M., Tijssen J.G.P., de Gans J., Kleijnen J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: Subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neur*. 2000;247:183–188. <https://doi.org/10.1007/s004150050560>.
- Meissner K., Fässler M., Rücker G., Kleijnen J., Hróbjartsson A., Schneider A. et al. Differential effectiveness of placebo treatments: A systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Int Med*. 2013;173(21):1941–1951. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.10391>.
- Ashina M., Tepper S., Brandes J.L., Reuter U., Boudreau G., Dolezil D. et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1611–1621. <https://doi.org/10.1177/0333102418788347>.
- Tepper S.J., Diener H.C., Ashina M., Brandes J.L., Friedman D.I., Reuter U. et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):2309–2320. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007497>.
- Ashina M., Goadsby P.J., Reuter U., Silberstein S., Dodick D.W., Xue F. et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neur*. 2021;28(5):1716–1725. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>.
- Dresler T., Caratozzolo S., Guldolf K., Huhn J.I., Loiacono C., Niiberg-Pikksööt T. et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: A systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Head Pain*. 2019;20:51. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>.
- Buse D.C., Reed M.L., Fanning K.M., Bostic R., Dodick D.W., Schwedt T.J. et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: Results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Head Pain*. 2020;21:23. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>.
- Misra U.K., Kalita J., Bhoi S.K. Allodynia in migraine: Clinical observation and role of prophylactic therapy. *Clin J Pain*. 2013;29(7):577–582. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31826b130f>.
- Louter M.A., Bosker J.E., van Oosterhout W.P.J., van Zwet E.W., Zitman F.G., Ferrari M.D., Terwindt G.M. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(11):3489–3496. <https://doi.org/10.1093/brain/awt251>.

**Информация об авторах:**

**Вашченко Нина Владимировна**, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>; [nina.vashch@gmail.com](mailto:nina.vashch@gmail.com)

**Ужахов Алихан Магомедович**, аспирант, лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>; [alihan.uzhakhoff@gmail.com](mailto:alihan.uzhakhoff@gmail.com)

**Богородская Мария Всеволодовна**, ординатор, Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 43; [bogorodskayamaria@yandex.ru](mailto:bogorodskayamaria@yandex.ru)

**Коробкова Дарья Захаровна**, к.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>; [dkorobkova09@gmail.com](mailto:dkorobkova09@gmail.com)

**Азимова Юлия Эдвардовна** д.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; ведущий научный сотрудник, лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>; [azimova.j@mail.ru](mailto:azimova.j@mail.ru)

**Скоробогатых Кирилл Владимирович**, к.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>; [post.kirill@gmail.com](mailto:post.kirill@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Nina V. Vashchenko**, Postgraduate Student, Neurology and Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>; [nina.vashch@gmail.com](mailto:nina.vashch@gmail.com)

**Alikhan M. Uzhakhov**, Postgraduate Student, Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>; [alihan.uzhakhoff@gmail.com](mailto:alihan.uzhakhoff@gmail.com)

**Maria V. Bogorodskaya**, Neurology Resident, Research Clinical Centre for Neuropsychiatry; 43, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia; [bogorodskayamaria@yandex.ru](mailto:bogorodskayamaria@yandex.ru)

**Daria Z. Korobkova**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>; [dkorobkova09@gmail.com](mailto:dkorobkova09@gmail.com)

**Julia E. Azimova**, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; Leading Researcher, Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>; [azimova.j@mail.ru](mailto:azimova.j@mail.ru)

**Kirill V. Skorobogatikh**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>; [post.kirill@gmail.com](mailto:post.kirill@gmail.com)

# Фиксированная комбинация вилантерола трифенатата/флутиказона фууроата в лечении пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: обзор литературы

А.А. Визель<sup>1</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

## Резюме

Представлен обзор литературы, который выбран из отечественной и зарубежной базы электронных медицинских библиотек, и посвящен применению при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) фиксированной комбинации флутиказона фууроата с вилантеролом трифенататом (ФФ/ВИ), доставляемой в дыхательные пути с помощью дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) Эллипта. Приведены результаты исследований каждого из компонентов, посвященных их клинической эффективности и безопасности, и применения ФФ/ВИ при БА и ХОБЛ. Сравнительные рандомизированные клинические исследования показали преимущества ФФ/ВИ перед отдельными компонентами этой комбинации и перед другими препаратами. Особенно эффективна эта комбинация была при БА. Доказана экономическая эффективность перехода больных БА с повседневной терапии на ФФ/ВИ. Представлены данные о способности ДПИ Эллипта образовывать клинически значимую порцию респираторной фракции обоих препаратов, а также данные по интуитивному использованию устройства и приверженности назначенной терапии. По развитию нежелательных явлений применение этой комбинации при БА не отличалось от плацебо. При применении ФФ/ВИ у пациентов с ХОБЛ было отмечено учащение случаев пневмонии, что также было характерно для применения только ФФ, но не сопровождало лечение вилантеролом. Проведенный анализ литературных данных, основанных на хорошо спланированных многоцентровых РКИ с большим количеством пациентов, показал, что расширение использования фиксированной комбинации ФФ/ВИ при БА и ХОБЛ может улучшить контроль над этими заболеваниями и снизить затраты практического здравоохранения, а также сохранит уровень безопасности лечения в сравнении с монотерапией.

**Ключевые слова:** флутиказона фууроат, вилантерола трифенатат, Эллипта, ХОБЛ, бронхиальная астма

**Для цитирования:** Визель А.А., Визель И.Ю. Фиксированная комбинация вилантерола трифенатата/флутиказона фууроата в лечении пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):72–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-72-78>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Fixed combination of vilanterol triphenatate/fluticasone furoate in the treatment of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a literature review

Alexander A. Viesel<sup>1</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Irina Yu. Viesel<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

## Abstract

A review of the literature selected from Russian and foreign electronic medical libraries devoted to the use of a fixed combination of fluticasone furoate with vilanterol triphenatate (FF/VI) in the respiratory tract using a metered-dose powder inhaler in bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is presented. (DPI) Ellipt. The results of studies of each of the components devoted to their clinical efficacy and safety, and the use of FF / VI in asthma and COPD are presented. Comparative randomized clinical trials have shown the advantages of FF / VI over the individual components of this combination and over other drugs. This combination was especially effective in AD. The economic efficiency of the transition of BA patients from everyday therapy to FF/VI has been proved. The data on the ability of the Ellipt DPI to form a clinically significant portion of the respirable fraction of both drugs, as well as data on the intuitive use of the device and adherence to the prescribed ther-

apy are presented. In terms of the development of adverse events, the use of this combination in AD did not differ from placebo. With the use of FF/VI in patients with COPD, an increased incidence of pneumonia was noted, which was also typical for the use of FF alone, but did not accompany treatment with vilanterol. The analysis of the literature data based on well-planned multicenter RCTs with a large number of patients showed that the expansion of the use of a fixed combination of FF/VI in AD and COPD can improve control over these diseases and reduce the costs of practical healthcare, as well as preserve the level of treatment safety in comparison with monotherapy.

**Keywords:** fluticasone furoate, vilanterol triphenatate, Ellipta, COPD, bronchial asthma

**For citation:** Vigel A.A., Vigel I.Yu. Fixed combination of vilanterol triphenatate/fluticasone furoate in the treatment of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(21-1):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-72-78>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхообструктивные заболевания, такие как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются нозологиями, распространенность которых растет, а их бремя для системы здравоохранения не снижается [1, 2]. Бронхолитики длительного действия (ДДБА) в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) являются неотъемлемой частью терапии бронхиальной астмы и при наличии показаний – больных ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией [3, 4]. Наряду с созданием более совершенных молекул, обладающих избирательным и направленным эффектом с большей степенью безопасности для пациента, существенную роль играют средства доставки препаратов в дыхательные пути [5]. Все это делает актуальной разработку и внедрение новых лекарственных средств и средств их доставки при лечении хронических бронхообструктивных заболеваний органов дыхания.

Целью данного обзора литературы стал анализ публикаций, посвященных фиксированной комбинации ИГКС флутиказона фууроата с ДДБА вилантеролом трифенатом (ФФ/ВИ), доставляемой в дыхательные пути с помощью дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) Эллипта. Был произведен поиск работ по ключевым словам *флутиказон, вилантерол, эллипта, релвар* в отечественной электронной библиотеке, на электронном ресурсе PubMed, на сайте клинических исследований<sup>1</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ

*Характеристика компонентов фиксированной комбинации вилантерол/флутиказона фууроат*

**Вилантерол.** Данные о бронхолитических агонистах  $\beta_2$ -адренорецепторов 24-часового действия встречаются в литературе начиная с 2006 г. в публикациях крупных фармацевтических компаний-разработчиков, создавших ряд разных по структуре, но близких по эффективности молекул. Одним из путей создания такого  $\beta_2$ -адреноагониста, который бы отвечал критериям эффективности, селективности, быстрого начала и большой продолжительности

действия, было включение атома кислорода в молекулу (R)-сальметерола. Соли полученного вещества обладали необходимыми свойствами для ингаляционного введения, и среди этих солей для внедрения в клинику был доведен вилантерол трифенатат (ВИ), именованный в исследованиях GW642444M [6]. В сравнительном исследовании влияния индакатерола, изопреналина, сальбутамола, сальметерола и вилантерола на  $\beta_2$ -адренорецепторы культуры клеток *in vitro* было показано, что ВИ проявлял субнанолярное сродство к  $\beta_2$ -адренорецепторам, которое было сравнимо с таковым у сальметерола, было выше, чем у олодатерола, формотерола и индакатерола. Вилантерол продемонстрировал аналогичную сальметеролу селективность в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов по сравнению с  $\beta_1$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторами, но был селективнее, чем формотерол и индакатерол. Влияние на ц-АМФ ВИ было сильнее сальметерола и отличалось стойкостью, длительностью и сохранением эффекта при повторном воздействии [7]. В рандомизированном двойном слепом исследовании на 602 пациентах с ХОБЛ оценили эффект ингалируемой дозы в диапазоне от 3 до 50 мкг: было установлено, что вилантерол в дозах 25 мкг и 50 мкг один раз в сутки обеспечивал как статистически, так и клинически значимое 24-часовое улучшение функции легких у пациентов с ХОБЛ по сравнению с плацебо при идентичном с плацебо профилем безопасности и переносимости [8]. В рандомизированное двойное слепое исследование NCT00980200 было включено 75 пациентов с БА, получавших в соответствии с современными требованиями ИГКС. Было сопоставлено влияние вилантерола на ОФВ<sub>1</sub> в дозах 6,25 мкг, 12,5 мкг и 25 мкг один раз в день (вечером), 6,25 мкг вилантерола два раза в день (утром/вечером) и плацебо. Во всех вариантах ингаляции показали свою безопасность, а эффект дозы в 6,25 мкг два раза в день был аналогичен влиянию ингаляции 12,5 мкг один раз в день [9]. Безопасность и пути метаболизма вилантерола были изучены в двух клинических исследованиях на здоровых мужчинах, принимавших препарат внутрь в дозах 200 мкг и 500 мкг. Всасывание препарата достигало 50%, но в плазме обнаруживали менее 0,5% принятой дозы благодаря активному метаболизму в печени при первом прохождении путем О-деалкилирования и выведения метаболитов с мочой. Авторы отметили, что

<sup>1</sup> <https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>; <https://clinicaltrials.gov>.

ингаляционная доза вилантерола составляет 25 мкг, что резко снижает вероятность системных эффектов препарата или его метаболитов в клинической практике [10].

**Флутиказона фуруат.** В 2007 г. появились первые публикации на электронном ресурсе PubMed, посвященные эффективности назального спрея флутиказона фуруата один раз в день в дозе 110 мкг у пациентов в возрасте 12 лет и старше при лечении сезонного аллергического ринита<sup>2</sup>. Препарат начинал действовать через 8 ч от ингаляции и, что очень важно, обеспечивал 24-часовой контроль симптомов [11]. В том же году было проведено исследование *in vitro* с использованием ткани легкого человека. Были сопоставлены дексаметазон, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, мометазона фуруат, циклесонид и его активный метаболит, беклометазон и его активный метаболит. ФФ показал самое высокое сродство к рецепторам в сравнении с другими используемыми в клинике глюкокортикоидами и длительный период связывания. Не было установлено признаков нестабильности или химической модификации ФФ в тканях легких человека. Это позволило подтвердить потенциальную эффективность ФФ в качестве местного средства лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей [12]. В сравнительном обзоре ИГКС было отмечено, что флутиказона пропионат и ФФ не являются пролекарственными сложными эфирами флутиказона, и их эффективность зависит от самих молекул. При этом сложный эфир фуруата в ФФ отвечает за большую липофильность, более низкую растворимость и повышенное сродство связывания с рецептором глюкокортикоидов по сравнению с флутиказона пропионатом и другими молекулами ИГКС [13]. В последних публикациях при обсуждении ИГКС с оптимальным клиническим результатом с минимальной дозой ИГКС рассматриваются циклесонид, мометазона фуруат и флутиказона фуруат. При этом выбор ИГКС рассматривается с точки зрения длительности действия и с одновременной с бронхолитиком оптимальной депозицией в легких [14]. В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании NCT02991859 с возрастающей дозой ФФ, флутиказона пропионата, будесонида и плацебо оценили их влияние на гиперчувствительность дыхательных путей к аденозин-5'-монофосфату (AMP PC20) и уровень кортизола в плазме крови. Лучший терапевтический индекс был у ФФ, который обеспечивал большую защиту от гиперреактивности дыхательных путей при меньшей системной активности [15]. Все эти данные стали основой для выбора ФФ в качестве компонента в новой фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА.

**Устройство доставки – дозирующий порошковый ингалятор Эллипта.** Наряду с совершенствованием молекул, идет постоянный процесс оптимизации средств доставки. Анализ данных трех рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых для доставки препаратов использовали ДПИ Эллипта, показал, что во всех трех исследованиях большинство участников отметили простоту использования ингалятора. Кроме

того, было подчеркнуто, что в 95% ингалятор правильно используется пациентами после одной демонстрации медработником. Данные о предпочтениях пациентов, полученные в ходе отдельного исследования на основе интервью, подтвердили, что больные с БА и ХОБЛ сочли это устройство понятным и удобным [16]. В многоцентровом одноразовом рандомизированном открытом перекрестном исследовании, проведенном в Великобритании, было проведено сравнение частоты ошибок и предпочтений в использовании ингаляторов Эллипта, Аккухалер, ДАИ и Турбухалер у пациентов с БА и ХОБЛ, а у пациентов с ХОБЛ, кроме того, использовали Хандихалер и Бризахалер. Большинство пациентов с астмой и ХОБЛ отдали предпочтение ингалятору Эллипта, а пациенты с ХОБЛ реже совершали критические ошибки при использовании этого устройства в сравнении с другими ингаляторами [17]. При обобщении данных различных исследований было также отмечено, что Эллипта – ингалятор, создающий среднее сопротивление инспираторному потоку, который обеспечивает стабильную доставляемую дозу в широком диапазоне потоков [18]. В проведенном нами сравнении 8 ингаляторов ДПИ Эллипта сразу без обучения правильно воспользовались 56,2% испытуемых, после прочтения инструкции – 90,5% и 98,1% после обучения медработником [19]. Еще одним фактором в пользу более широкого применения этого ДПИ имеет наименьший углеродный след в сравнении с другими ингаляторами, что делает его наиболее экологически безопасным [20]. Недавно были опубликованы результаты наблюдательного исследования ДПИ Эллипта с использованием электронного монитора приема лекарств, в котором была продемонстрирована высокая степень удовлетворенности устройством и уменьшение использования медикаментов для экстренной помощи при ХОБЛ [5].

**Флутиказона фуруат/вилантерола трифенатат (ФФ/ВИ)** стал предметом публикаций в научной прессе с 2014 г. в качестве фиксированной комбинации для лечения БА и ХОБЛ при использовании один раз в сутки при доставке посредством ДПИ Эллипта.

**ФФ/ВИ при БА.** В сравнительном исследовании эффективности и безопасности ингаляции этой комбинации один раз в сутки в дозе 200/25 мкг с флутиказона фуруатом 200 мкг 1 раз в сутки или флутиказона пропионатом 500 мкг 2 раза в сутки у 586 пациентов с умеренной и тяжелой БА в течение 24 нед. было показано, что комбинация значительно улучшала минимальные значения  $ОФВ_1$  и периоды благополучия без медицинской помощи и симптомов по сравнению с обоими вариантами монотерапии ИГКС, тогда как частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах [21]. Клиническое исследование NCT01086384 более 2 000 пациентов с БА доказало преимущество ингаляций один раз в сутки ФФ/ВИ в дозе 100/25 мкг в сравнении с монотерапией флутиказона фуруатом в дозе 100 мкг. Эта фиксированная комбинация значительно отсрочила время до первого тяжелого обострения и снизила среднегодовую частоту тяжелых обострений на 25%, улучшила минимальные значения  $ОФВ_1$  ( $p < 0,001$ ) в сравнении с монотерапией ФФ на 12, 36,

<sup>2</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

52-й нед. и в конечной точке. Безопасность этих режимов лечения не различалась [22]. В 12-недельном исследовании фазы III сравнивалась эффективность и безопасность ежедневных вечерних ингаляций ФФ/ВИ в дозе 100/25 мкг с ФФ 100 мкг, а также сравнение эффектов ФФ/ВИ 100/25 мкг с ФФ/ВИ 200/25 мкг у 1 039 пациентов не моложе 12 лет с умеренной и тяжелой персистирующей астмой. ФФ/ВИ в дозе 200/25 мкг дал наибольший количественный прирост параметров функции внешнего дыхания, ФФ/ВИ 100/25 мкг дал значимо больший прирост минимального ОФВ<sub>1</sub>, утренних и вечерних показателей пикфлоуметрии, увеличил количество суток без симптомов БА. Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах [23]. При обобщении ряда РКИ преимущества ФФ/ВИ в дозах 100/25 мкг и 200/25 мкг, в сравнении с монотерапией ИГКС, подтвердились, а профиль безопасности ФФ/ВИ был аналогичен профилю переносимости флутиказона пропионата/сальметерола [24]. В открытое рандомизированное контролируемое исследование эффективности ФФ/ВИ в дозе 200/25 мкг в 74 клиниках общей практики в Великобритании было включено 4 233 пациента с БА, из которых 2 114 ингалировали препарат, а 2 119 – плацебо. На 24-й нед. среди получавших ФФ/ВИ улучшение состояния, ответов на вопросники и параметров произошло в 71%, а у получавших обычное оптимизированное лечение – в 56%. Разницы в развитии нежелательных явлений не было [25].

Следует отметить, что длительность действия ФФ/ВИ оказалась дольше, чем 24 ч. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании бронхорасширяющий эффект ингаляции ФФ/ВИ с помощью ДПИ Эллипта в дозе 100/25 мкг сохранялся у пациентов с БА до 72 ч [26]. В одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом двухпериодном перекрестном исследовании (NCT02712047) ФФ/ВИ ингалировали в течение 14 дней. После прекращения лечения фракция выдыхаемого оксида азота (FeNO) у пациентов с БА сохранялась сниженной в течение 18 дней, а параметры форсированного выдоха – 3–4 дня [27]. Анализ результатов трех рандомизированных двойных слепых многоцентровых в параллельных группах исследований показал, что ФФ/ВИ обеспечивал значимо большее число бессимптомных дней и ночей в сравнении с монотерапией ФФ или плацебо [28].

Вполне логично, что после исследований, доказывающих преимущества комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ИГКС, появились сопоставления с другими фиксированными комбинациями. В одном из них было проведено сравнение результатов, достигнутых у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, получавших беклометазона дипропионат/формотерол 100/6 мкг два раза в день и ФФ/ВИ 92/22 мкг один раз в сутки в течение 12 мес. Обе комбинации продемонстрировали благоприятное влияние на течение БА, но только однократная ингаляция комбинированного ФФ/ВИ снижала частоту обострений и госпитализаций при легкой и умеренной астме вместе со всеми другими исходами с течением времени и была связана с более

высокой приверженностью к лечению [29]. При сравнении перехода пациентов с БА на ингаляции ФФ/ВИ в сравнении с продолжением обычной терапии (ИГКС ± бета<sub>2</sub>-агонисты длительного действия) было установлено улучшение контроля над заболеванием согласно вопросу АСТ, повышение качества жизни по результатам вопросника AQLQ и значимо большие изменения по сравнению с исходным уровнем оценки визуальной аналоговой шкалы EQ [30]. Отечественные авторы показали, что сумма прямых затрат на лечение БА при использовании ФФ/ВИ на 36% ниже, чем применение других фиксированных комбинаций в высоких дозах, и равна сумме прямых затрат на их применение в низких дозах. Авторы подчеркнули экономическую целесообразность применения ФФ/ВИ с помощью ДПИ Эллипта в клинической практике [31]. Другая группа отечественных пульмологов на клиническом примере продемонстрировала возможность на фоне приема фиксированной комбинации ФФ/ВИ достичь контроля астмы, купирования проявлений бронхообструктивного и бронхитического синдромов, выраженного улучшения основных спирометрических параметров по сравнению с исходным уровнем [32]. В проспективном трехмесячном открытом исследовании в параллельных группах в условиях реальной клинической практики RERACS у пациентов с симптоматической астмой сопоставили однократную ингаляцию ФФ/ВИ с двукратными ингаляциями будесонида/формотерола и флутиказона пропионата/сальметерола. Переход на ФФ/ВИ обеспечил улучшение ОФВ<sub>1</sub> к 4-й нед., повышение уровня контроля и снижение уровня оксида азота выдыхаемого воздуха [33]. В Великобритании было проведено сравнение продолжительности лечения и приверженности терапии ФФ/ВИ, будесонида/формотерола и беклометазона дипропионата/формотерола. Для ФФ/ВИ была установлена меньшая вероятность прекращения лечения и большая приверженность лечению по сравнению с препаратами сравнения [34].

**ФФ/ВИ при ХОБЛ.** Опубликованный в 2014 г. аналитический обзор исследований этой фиксированной комбинации при ХОБЛ в дозе 100/25 мкг показал значимо большую эффективность, чем сочетание флутиказона пропионата/сальметерола, или монотерапия ФФ. В 12-месячных РКИ ФФ/ВИ хорошо переносился, а в 12- и 24-недельных исследованиях частота нежелательных явлений была аналогична частоте, связанной с отдельными компонентами, или с флутиказона пропионатом/сальметеролом. Однако, как и следовало ожидать, при применении высокоаффинного ИГКС, при длительном применении всех препаратов ИГКС данные за 12 мес. указывали на повышение риска пневмонии при приеме ФФ/ВИ. Авторы отметили, что использование препарата один раз в день может улучшить приверженность лечению у некоторых пациентов [35].

В 2016 г. был опубликован систематический обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продолжительностью не менее 8 нед. – 5 отчетов по 6 РКИ, в которые вошли 15 515 пациентов с ХОБЛ. Было показано, что комбинация ФФ/ВИ значительно уве-

личивала минимальный ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с вилантелом и ФФ, снижала количество пациентов с одним умеренным или тяжелым обострением по сравнению с ВИ и ФФ. Статистических различий в частоте серьезных нежелательных явлений, сердечных приступов и общей смертности не было. Применение ФФ/ВИ сопровождалось большей частотой пневмоний в сравнении с монотерапией ВИ (5,3% против 3,5%), но при сравнении с ФФ различий в частоте пневмоний не было [36].

В двойном слепом РКИ SUMMIT, проведенном в 1 368 центрах в 43 странах, было обследовано 23 835 пациентов с ХОБЛ, из которых 16 590 были рандомизированы. Это были пациенты с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний или те, которые находились в группе повышенного риска кардиальной патологии. Не было установлено влияния на ФФ/ВИ, ни на каждого компонента в отдельности. Скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> при применении ФФ/ВИ была несколько ниже, чем при применении ФФ, тогда как при монотерапии ВИ замедления снижения ОФВ<sub>1</sub> не было. Все виды лечения снижали частоту обострений средней и тяжелой степени. Частота пневмонии не имела значимых различий (5% в группе плацебо, 6% в группе ФФ/ВИ, 5% в группе ФФ и 4% в группе ВИ). У пациентов с умеренной ХОБЛ и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний применение ФФ/ВИ не влияло на смертность или сердечно-сосудистые исходы, уменьшало количество обострений и хорошо переносилось [37]. По мнению международных экспертов, лечение ХОБЛ на основании уникальных фенотипов увеличивает шансы терапевтического ответа. ИГКС/ДДБА с большей вероятностью проявляют терапевтический эффект при сочетании ХОБЛ и БА, с эозинофилией мокроты и/или крови, с хорошим ответом на бронходилататоры и у пациентов с частыми

обострениями. Они прогнозируют широкое и эффективное применение ФФ/ВИ с помощью ДПИ Эллипта в клинической практике у больных ХОБЛ с указанными особенностями [38]. Недавно были опубликованы результаты Салфордского исследования легких (Salford Lung Study, SLS). Это было РКИ, в котором оценили эффективность и безопасность перевода пациентов на прием ФФ/ВИ в дозе 100/25 мкг по сравнению с продолжением обычного лечения у пациентов с ХОБЛ и обострениями в анамнезе. Прямые общие медицинские расходы на пациента, связанные с ХОБЛ, были значительно ниже для ФФ/ВИ (806 фунтов стерлингов против 963 фунтов стерлингов для обычного лечения). Авторы сделали вывод о том, что для пациентов с ХОБЛ и обострениями в анамнезе ФФ/ВИ может представлять собой менее дорогостоящую альтернативу существующим методам лечения [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных, основанных на хорошо спланированных многоцентровых РКИ с большим количеством пациентов, показал, что расширение использования фиксированной комбинации ФФ/ВИ при БА и ХОБЛ может улучшить контроль над этими заболеваниями и снизить затраты практического здравоохранения. Безусловно, практический интерес представляют дальнейшие исследования в условиях реальной клинической практики, позволяющие более точно определить целевую когорту пациентов, в которой эта комбинация даст наибольший клинический и экономический результат.



Поступила / Received 28.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2021

Принята в печать / Accepted 20.11.2021

## Список литературы

- Adeloye D, Agarwal D, Barnes PJ, Bonay M, van Boven J.F., Bryant J. et al. Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade. *J Glob Health*. 2021;11:15003. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.15003>.
- Valverde-Merino M.I., Martinez-Martinez F., Garcia-Mochon L., Benrimoj S.I., Malet-Larrea A., Perez-Escamilla B. et al. Cost-Utility Analysis of a medication adherence management service alongside a cluster randomized control trial in community pharmacy. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:2363–2376. <https://doi.org/10.2147/PPA.S330371>.
- Chippes B.E., Murphy K.R., Oppenheimer J. 2020 NAEPP Guidelines Update and GINA 2021-Asthma Care Differences, Overlap, and Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;S2213-2198(21)01183-1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.032>.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparing initial LABA-ICS inhalers in COPD: Real-world effectiveness and safety. *Respir Med*. 2021;189:106645. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106645>.
- Yawn B.P., McCreary G.M., Linnell J.A., Pasquale C.B., Malanga E., Choate R. et al. Pilot Study of a Patient Experience with an ELLIPTA Inhaler Electronic Medication Monitor and Associated Integrated System: A Prospective Observational Study Using the COPD Patient-Powered Research Network. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021;8(4):488–501. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0218>.
- Procopiou P.A., Barrett V.J., Bevan N.J., Biggadike K., Box P.C., Butchers P.R. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem*. 2010;53(11):4522–4530. <https://doi.org/10.1021/jm100326d>.
- Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S., Sturton R.G., Emmons A.J., Ford A.J., Knowles R.G. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting beta2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(1):218–230. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.198481>.
- Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2231>.
- Sterling R., Lim J., Frith L., Snowise N.G., Jacques L., Haumann B. Efficacy and optimal dosing interval of the long-acting beta2 agonist, vilanterol, in persistent asthma: a randomised trial. *Respir Med*. 2012;106(8):1110–1115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.007>.
- Harrell A.W., Siederer S.K., Bal J., Patel N.H., Young G.C., Felgate C.C. et al. Metabolism and disposition of vilanterol, a long-acting beta(2)-adrenoceptor agonist for inhalation use in humans. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(1):89–100. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.048603>.
- Kaiser H.B., Naclerio R.M., Given J., Toler T.N., Ellsworth A., Philpot E.E. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1430–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.022>.
- 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>.
- Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):372–380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>.
- Damiński P., Kardas G., Panek M., Kuna P., Kupczyk M. Improving the risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids through delivery and dose: current progress and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1999926>.

15. Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T. et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):483–493. <https://doi.org/10.1111/bcp.14406>.
16. Svedster H, Jacques L, Goldfrad C, Bleecker E.R. Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14019. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.19>.
17. van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, Sharma R.K., van der Valk P.D., Goossens M. et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16079. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.79>.
18. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. The Ellipta® in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: device characteristics and patient acceptability. *Theor Deliv*. 2018;9(3):169–176. <https://doi.org/10.4155/tde-2017-0103>.
19. Визель А.А., Резяпова А.И., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. К поиску «идеального» средства доставки лекарственных веществ при обструктивных заболеваниях органов дыхания: наблюдательное исследование в сравнении с данными литературы. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;(2):22–30. Режим доступа: [http://vskmjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2020/Issue\\_2/VSKM\\_2020\\_N\\_2\\_p22-30.pdf](http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2020/Issue_2/VSKM_2020_N_2_p22-30.pdf).
20. Janson C., Henderson R., Löfdahl M., Hedberg M., Sharma R., Wilkinson A.J.K. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax*. 2020;75(1):82–84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213744>.
21. O'Byrne P.M., Bleecker E.R., Bateman E.D., Busse W.W., Woodcock A., Forth R. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(3):773–782. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064513>.
22. Bateman E.D., O'Byrne P.M., Busse W.W., Lötvall J., Bleecker E.R., Andersen L. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2014;69(4):312–319. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203600>.
23. Bernstein D.I., Bateman E.D., Woodcock A., Toler W.T., Forth R., Jacques L. et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma*. 2015;52(10):1073–1083. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1056350>.
24. Syed Y.Y. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in patients with asthma. *Drugs*. 2015;75(4):407–418. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0354-5>.
25. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D., New J., Gibson J.M., McCorkindale S. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10109):2247–2255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8).
26. Braithwaite I., Williams M., Power S., Pilcher J., Weatherall M., Baines A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over single dose study of the bronchodilator duration of action of combination fluticasone furoate/vilanterol inhaler in adult asthma. *Respir Med*. 2016;119:115–121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.006>.
27. Bardsley G., Daley-Yates P., Baines A., Kempford R., Williams M., Mallon T. et al. Anti-inflammatory duration of action of fluticasone furoate/vilanterol trifenate in asthma: a cross-over randomised controlled trial. *Respir Res*. 2018;19(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0836-6>.
28. Kerwin E., Barnes N., Gibbs M., Leather D., Forth R., Jacques L., Yates L.J. Fluticasone furoate/vilanterol once daily improves night-time awakenings in asthma patients with night symptoms: Post hoc analyses of three randomized controlled trials. *J Asthma*. 2018;55(8):890–897. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1362429>.
29. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Turco P. Fluticasone furoate/Vilanterol 92/22 µg once-a-day vs Beclomethasone dipropionate/Formoterol 100/6 µg b.i.d.: a 12-month comparison of outcomes in mild-to-moderate asthma. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:18. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0131-x>.
30. Svedster H., Jones R., Bosanquet N., Jacques L., Lay-Flurrie J., Leather D.A. et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir Med*. 2018;141:198–206. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.003>.
31. Макарова Е.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономические характеристики лекарственного препарата для лечения бронхиальной астмы – препарата вилантерол + флутиказона фуоат. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018;(2):17–24. Режим доступа: [https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article\\_529.html](https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_529.html).
32. Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Минеева Е.В., Кублик Е.С. Клиническая эффективность фиксированной комбинации флутиказона фуоат/вилантерол (Релвар Эллипта). *Поликлиника*. 2018;(4–3):9–11. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/article2018\\_4\(3\)\\_9.php](http://www.poliklin.ru/article2018_4(3)_9.php).
33. Shimizu Y., Shiobara T., Arai R., Chibana K., Takemasa A. Real-life effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol after switching from fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol therapy in patients with symptomatic asthma: Relvar Ellipta for Real Asthma Control Study (RERACS study). *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1877–1883. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3913>.
34. Parimi M., Svedster H., Ann Q., Gokhale M., Gray C.M., Hinds D. et al. Persistence and Adherence to ICS/LABA Drugs in UK Patients with Asthma: A Retrospective New-User Cohort Study. *Adv Ther*. 2020;37(6):2916–2931. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01344-8>.
35. McKeage K. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014;74(13):1509–1522. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0269-6>.
36. Rodrigo G.J., Neffen H. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.11.003>.
37. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P.M., Celli B.R., Crim C. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1817–1826. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30069-1).
38. Lal C., Strange C. Evaluating fluticasone furoate + vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(9):1075–1085. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1603292>.
39. Bakerly N.D., Browning D., Boucot I., Crawford J., McCorkindale S., Stein N., New J.P. The impact of fluticasone furoate/vilanterol on healthcare resource utilisation in the Salford Lung Study in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2021;15:17534666211001013. <https://doi.org/10.1177/17534666211001013>.

## References

1. Adeloje D., Agarwal D., Barnes P.J., Bonay M., van Boven J.F., Bryant J. et al. Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade. *J Glob Health*. 2021;11:15003. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.15003>.
2. Valverde-Merino M.I., Martinez-Martinez F., Garcia-Mochon L., Benrimoj S.I., Malet-Larrea A., Perez-Escamilla B. et al. Cost-Utility Analysis of a medication adherence management service alongside a cluster randomized control trial in community pharmacy. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:2363–2376. <https://doi.org/10.2147/PPA.S330371>.
3. Chipps B.E., Murphy K.R., Oppenheimer J. 2020 NAEPP Guidelines Update and GINA 2021-Asthma Care Differences, Overlap, and Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021:S2213-2198(21)01183-1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.032>.
4. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparing initial LABA-ICS inhalers in COPD: Real-world effectiveness and safety. *Respir Med*. 2021;189:106645. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106645>.
5. Yawn B.P., McCreary G.M., Linnell J.A., Pasquale C.B., Malanga E., Choate R. et al. Pilot Study of a Patient Experience with an ELLIPTA Inhaler Electronic Medication Monitor and Associated Integrated System: A Prospective Observational Study Using the COPD Patient-Powered Research Network. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021;8(4):488–501. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0218>.
6. Procopiou P.A., Barrett V.J., Bevan N.J., Biggadike K., Box P.C., Butchers P.R. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem*. 2010;53(11):4522–4530. <https://doi.org/10.1021/jm100326d>.
7. Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S., Sturton R.G., Emmons A.J., Ford A.J., Knowles R.G. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting beta2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(1):218–230. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.198481>.
8. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2231>.
9. Sterling R., Lim J., Frith L., Snowise N.G., Jacques L., Haumann B. Efficacy and optimal dosing interval of the long-acting beta2 agonist, vilanterol, in persistent asthma: a randomised trial. *Respir Med*. 2012;106(8):1110–1115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.007>.
10. Harrell A.W., Siederer S.K., Bal J., Patel N.H., Young G.C., Felgate C.C. et al. Metabolism and disposition of vilanterol, a long-acting beta(2)-adrenoceptor agonist for inhalation use in humans. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(1):89–100. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.048603>.

11. Kaiser H.B., Naclerio R.M., Given J., Toler T.N., Ellsworth A., Philpot E.E. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1430–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.022>.
12. 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>.
13. Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):372–380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>.
14. Damiński P., Kardas G., Panek M., Kuna P., Kupczyk M. Improving the risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids through delivery and dose: current progress and future directions. *Expert Opin Drug Saf.* 2021. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1999926>.
15. Daley-Yates P., Brealey N., Thomas S., Austin D., Shabbir S., Harrison T. et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):483–493. <https://doi.org/10.1111/bcp.14406>.
16. Svedster H., Jacques L., Goldfrad C., Bleecker E.R. Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14019. <https://doi.org/10.1038/nppjcr.2014.19>.
17. van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H., Sharma R.K., van der Valk P.D., Goossens M. et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16079. <https://doi.org/10.1038/nppjcr.2016.79>.
18. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. The Ellipta® in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: device characteristics and patient acceptability. *Ther Deliv.* 2018;9(3):169–176. <https://doi.org/10.4155/tde-2017-0103>.
19. Vizel A.A., Rezyapova A.I., Vizel I.Yu., Amirov N.B. The search of the «ideal» drug delivery means in obstructive respiratory diseases: an observational study in comparison with literature data. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2020;(2):22–30. (In Russ.) Available at: [http://vskmjournals.org/images/Files/Issues\\_Archive/2020/Issue\\_2/VSKM\\_2020\\_N\\_2\\_p22-30.pdf](http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2020/Issue_2/VSKM_2020_N_2_p22-30.pdf).
20. Janson C., Henderson R., Löfdahl M., Hedberg M., Sharma R., Wilkinson A.J.K. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax.* 2020;75(1):82–84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213744>.
21. O'Byrne P.M., Bleecker E.R., Bateman E.D., Busse W.W., Woodcock A., Forth R. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(3):773–782. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064513>.
22. Bateman E.D., O'Byrne P.M., Busse W.W., Lötvall J., Bleecker E.R., Andersen L. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax.* 2014;69(4):312–319. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203600>.
23. Bernstein D.I., Bateman E.D., Woodcock A., Toler W.T., Forth R., Jacques L. et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma.* 2015;52(10):1073–1083. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1056350>.
24. Syed Y.Y. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in patients with asthma. *Drugs.* 2015;75(4):407–418. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0354-5>.
25. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D., New J., Gibson J.M., McCorkindale S. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2247–2255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8).
26. Braithwaite I., Williams M., Power S., Pilcher J., Weatherall M., Baines A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over single dose study of the bronchodilator duration of action of combination fluticasone furoate/vilanterol inhaler in adult asthma. *Respir Med.* 2016;119:115–121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.006>.
27. Bardsley G., Daley-Yates P., Baines A., Kempford R., Williams M., Mallon T. et al. Anti-inflammatory duration of action of fluticasone furoate/vilanterol trifenatate in asthma: a cross-over randomised controlled trial. *Respir Res.* 2018;19(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0836-6>.
28. Kerwin E., Barnes N., Gibbs M., Leather D., Forth R., Jacques L., Yates L.J. Fluticasone furoate/vilanterol once daily improves night-time awakenings in asthma patients with night symptoms: Post hoc analyses of three randomised controlled trials. *J Asthma.* 2018;55(8):890–897. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1362429>.
29. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Turco P. Fluticasone furoate/Vilanterol 92/22 µg once-a-day vs Beclomethasone dipropionate/Formoterol 100/6 µg b.i.d.: a 12-month comparison of outcomes in mild-to-moderate asthma. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:18. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0131-x>.
30. Svedster H., Jones R., Bosanquet N., Jacques L., Lay-Flurrie J., Leather D.A. et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir Med.* 2018;141:198–206. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.003>.
31. Makarova E.I., Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomic characteristics of a medicinal product for the treatment of bronchial asthma – vilanterol + fluticasone furoate. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice.* 2018;(2):17–24. (In Russ.) Available at: [https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article\\_529.html](https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_529.html).
32. Demko I.V., Sobko E.A., Solovieva I.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Mineeva E.V., Kublik E.S. Clinical efficacy of a fixed combination of fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta). *Poliiklinika = Polyclinic.* 2018;4–3: 9–11. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/article2018\\_4\(3\)\\_9.php](http://www.poliklin.ru/article2018_4(3)_9.php).
33. Shimizu Y., Shiobara T., Arai R., Chibana K., Takemasa A. Real-life effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol after switching from fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol therapy in patients with symptomatic asthma: Relvar Ellipta for Real Asthma Control Study (RERACS study). *J Thorac Dis.* 2020;12(5):1877–1883. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3913>.
34. Parimi M., Svedster H., Ann Q., Gokhale M., Gray C.M., Hinds D. et al. Persistence and Adherence to ICS/LABA Drugs in UK Patients with Asthma: A Retrospective New-User Cohort Study. *Adv Ther.* 2020;37(6):2916–2931. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01344-8>.
35. McKeage K. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014;74(13):1509–1522. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0269-6>.
36. Rodrigo G.J., Neffen H. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;42:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.11.003>.
37. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P.M., Celli B.R., Crim C. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1817–1826. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30069-1).
38. Lal C., Strange C. Evaluating fluticasone furoate + vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(9):1075–1085. <https://doi.org/10.1080/14655662019.1603292>.
39. Bakerly N.D., Browning D., Boucot I., Crawford J., McCorkindale S., Stein N., New J.P. The impact of fluticasone furoate/vilanterol on healthcare resource utilisation in the Salford Lung Study in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:17534666211001013. <https://doi.org/10.1177/17534666211001013>.

### Информация об авторах:

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

**Визель Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры физиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; научный сотрудник, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

### Information about the authors:

**Alexander A. Viesel**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

**Irina Yu. Viesel**, Dr. Sci. (Med.), Professor RAE, Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Researcher, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

# Опыт применения тройной фиксированной комбинации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

**И.В. Демко**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

**М.Г. Мамаева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>, marinamamaeva101@rambler.ru

**Е.А. Собко**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

**А.Ю. Крапошина**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

**Н.В. Гордеева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>, natagorday@yandex.ru

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем современной медицины, связанная с высоким уровнем смертности, большими затратами на лечение и купирование обострений. Основными целями лечения ХОБЛ являются контроль над симптомами, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, а также снижение рисков обострения в будущем. В рекомендациях инициативы GOLD предложен подход к лечению, базирующийся на оценке частоты обострений, показателей функции внешнего дыхания (спирометрическая классификация GOLD), выраженности симптомов, оцененных по шкале CAT-теста и mMRC. При выборе терапии врач в первую очередь должен учитывать эффективность, безопасность препарата, приверженность лечению для достижения терапевтических целей лечения пациентов с ХОБЛ. Изменение терапевтических подходов в лечении ХОБЛ связано с накоплением знаний в области физиологии, клинической фармакологии, а также с выделением новых клинических фенотипов ХОБЛ. В настоящее время основными классами препаратов для лечения ХОБЛ являются длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Эволюция терапевтических подходов в лечении ХОБЛ привела к созданию новых фиксированных ингаляционных комбинаций основных групп препаратов для лечения ХОБЛ. Рекомендованные GOLD и российскими клиническими рекомендациями терапевтические стратегии определяют долгосрочные цели лечения ХОБЛ – влияние на риск обострений в будущем. Представленное клиническое наблюдение пациента с ХОБЛ тяжелого течения демонстрирует эффективность тройной фиксированной комбинации вилантерола / умеклидиния бромида / флутиказона фуората 55/22/92 мкг в качестве базисной терапии. Выбранная стратегия лечения не только уменьшает выраженность симптомов заболевания, но снижает риск обострений в будущем.

**Ключевые слова:** обострения ХОБЛ, эозинофилы крови, длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды

**Для цитирования:** Демко И.В., Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Опыт применения тройной фиксированной комбинации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):80–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-80-85>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Experience with the triple fixed combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**Irina V. Demko**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

**Marina G. Mamaeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>, marinamamaeva101@rambler.ru

**Elena A. Sobko**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

**Angelina Yu. Kraposhina**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

**Natalia V. Gordeeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>, natagorday@yandex.ru

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasnetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important problems of modern medicine associated with a high mortality rate, high costs of treatment and relief of exacerbations of COPD. The main objectives of COPD treatment are symptom control, reduce the frequency of exacerbations and hospitalizations, and reduced risk of exacerbation in the future. The recommendations of the GOLD initiative propose a treatment approach based on the assessment of exacerbation rates external respi-

ratory function indicators (spirometric classification of GOLD), the severity of symptoms assessed on the CAT test and mMRC. When choosing therapy, the physician must first of all take into account the effectiveness, safety of the drug, adherence to treatment in order to achieve the therapeutic goals of treating patients with COPD. The change in therapeutic approaches in COPD treatment is associated with the accumulation of knowledge in physiology, clinical pharmacology, and the isolation of new clinical phenotypes of COPD. Currently, the main classes of drugs for the treatment of COPD are long-acting beta-agonists (LABA), long-acting anticholinergics (LAMA), and inhaled glucocorticosteroids (ICS). The evolution of therapeutic approaches in COPD treatment has led to the creation of new fixed inhalation combinations of the main groups of drugs for COPD treatment. The therapeutic strategies recommended by GOLD and the Russian Federal Guidelines determine the long-term goals of COPD treatment – the impact on the risk of exacerbations in the future. The presented clinical observation of a patient with severe COPD demonstrates the effectiveness of a triple fixed combination vilanterol/umeclidinium/fluticasone furoate 55/22/92 µg as a basic therapy. The chosen treatment strategy not only reduces the severity of the symptoms of the disease, but also reduces the risk of exacerbations in the future.

**Keywords:** COPD exacerbation, blood eosinophils, long-acting beta-agonists, long-acting anticholinergics, inhaled glucocorticosteroids

**For citation:** Demko I.V., Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. Experience with the triple fixed combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-80-85>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем современной медицины. Высокий уровень смертности, затраты на лечение и купирование обострений ложатся значительным бременем на систему здравоохранения во всем мире. По данным эпидемиологического исследования в рамках программы GARD (The Genetic and Rare Diseases Information Center), проведенного при участии 12 исследовательских центров Российской Федерации, распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а среди лиц общей популяции – 15,3% [1].

Основными целями лечения ХОБЛ являются контроль над симптомами, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, а также снижение рисков обострения в будущем [2–4]. Выделение клинических фенотипов течения ХОБЛ также служит инструментом терапевтического подхода к лечению ХОБЛ. В российской клинической практике выделяют основные фенотипы ХОБЛ: преобладание хронического бронхита, преобладание эмфиземы легких, синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ и фенотип с частыми обострениями. Особенности течения заболевания при том или ином фенотипе предполагают назначение определенных схем лекарственных препаратов [5, 6].

Несмотря на определенный прогресс в лечении хронических заболеваний легких за последние 20 лет, лечение пациентов с ХОБЛ по-прежнему остается актуальной проблемой современной медицины. Усилия специалистов из разных стран мира были объединены в Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). В рекомендациях GOLD предложен подход к лечению, базирующийся на оценке частоты обострений, показателей функции внешнего дыхания (спирометрическая классификация GOLD), выраженности симптомов, оцененных по шкале CAT-теста (COPD Assessment Test)

и шкале выраженности одышки mMRC (modified Medical Research Council)<sup>1</sup> [7].

Кроме того, при назначении терапии ХОБЛ необходимы знания в области физиологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики [8, 9].

## СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ

Происходящие при ХОБЛ структурные изменения дыхательных путей, приводящие к фиксированной обструкции и ограничению воздушного потока, являются показанием к применению бронходилататоров с 12- и 24-часовым действием. Их назначение предпочтительнее короткодействующих препаратов этого класса [10].

Ингаляционный способ применения препаратов считается наиболее безопасным с учетом получения низких эффективных доз препарата ингаляционно, однако для некоторых препаратов, таких как ингибиторы фосфодиэстеразы-4, такой способ доставки невозможен.

Сочетание бронходилатационных препаратов с различными механизмами действия, таких как длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ), усиливает бронходилатирующий эффект.

При выборе терапии ХОБЛ лечащий врач должен руководствоваться выбором препарата, обладающего более низким риском возникновения нежелательных явлений и в то же время высокой эффективностью. Также не стоит забывать о том, что некоторые классы препаратов для лечения ХОБЛ, такие как ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, не используются в монотерапии.

Кроме того, нужно помнить о приверженности пациентов лечению и об экономической стороне вопроса. В этом аспекте уменьшение количества ингаляционных

<sup>1</sup> GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 report*. 155 p. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.

устройств и, следовательно, стоимости лечения, приобретает особый смысл.

На протяжении последних лет мы наблюдаем смену тенденций в назначении основных групп лекарственных препаратов. С конца 1990-х гг. появились явные свидетельства того, что такие ДДБА, как сальметерол и формотерол, не только повышают ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха), но и приводят к уменьшению количества обострений по сравнению с плацебо или бронходилататором короткого действия [11, 12]. Появившиеся в последнее время ДДБА с 24-часовой продолжительностью действия, такие как индактерол, вилантерол и олодатерол [13–15], показали устойчивый бронходилатационный эффект, проявившийся в уменьшении использования короткодействующих бронходилататоров и интенсивности одышки в сравнении с используемыми два раза в день сальметеролом или формотеролом [16, 17]. Кроме того, они продемонстрировали безопасность у пациентов с ХОБЛ [18].

Ингаляционный ДДАХ тиотропий был первым ингаляционным бронходилататором этого класса в лечении ХОБЛ, применяемым один раз в день. Проведенные мультицентровые клинические исследования в настоящее время представили доказательства благоприятного влияния на функцию легких, состояние здоровья, частоту обострений, скорость снижения функции легких и смертность у некоторых пациентов с ХОБЛ [19–22]. Сходные клинические эффекты продемонстрировали умеклидиния бромид и гликопиррония бромид, применяемые один раз в сутки, и аклидиния бромид, используемый дважды в день [23–26].

На протяжении многих лет комбинация  $\beta_2$ -агонистов и антихолинэргических препаратов короткого действия в одном ингаляторе традиционно использовалась в терапии больных ХОБЛ. Однако в последние годы появились данные, показывающие, что комбинации ингаляционных ДДБА и ДДАХ улучшают спирометрические показатели больше, чем каждый агент по отдельности. Кроме того, исследуемые комбинации влияли на частоту нетяжелых обострений [27–29].

Доказано, что добавление иГКС к ДДБА у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения и частыми обострениями более эффективно влияет на легочную функцию и количество обострений. Большинство исследований доказали положительный эффект фиксированной комбинации иГКС/ДДБА в сравнении с монотерапией ДДБА в части снижения количества обострений [30–32].

И в этом свете нас интересуют показания к назначению тройной терапии в лечении пациентов с ХОБЛ.

В российских федеральных клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ (2018) в качестве показаний к назначению тройной терапии указаны повторные обострения у больных ХОБЛ с БА или эозинофилией (содержанием эозинофилов в крови вне обострения > 300 клеток в 1 мкл), возникающие при терапии комбинацией ДДАХ/ДДБА. В этом случае к ДДАХ/ДДБА рекомендуется добавить иГКС. Тройная терапия пациенту с ХОБЛ может быть назначена при недостаточной эффективности терапии иГКС/ДДБА, тогда к лечению добавляется ДДАХ [2, 3].

Снижение частоты обострений ХОБЛ на фоне тройной терапии подтверждено и результатами исследования FULFIL (Lung Function and Quality of Life Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Closed Triple Therapy) [33]. Предлагаем вашему вниманию собственное клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Г., 57 лет, работает водителем частной грузоперевозочной компании. Курильщик со стажем 41 год, выкуривающий 20 сигарет в день, индекс курильщика 41 пачка/лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД 190/110 мм рт. ст. С гипотензивной целью регулярно принимает лозартан 50 мг 1 раз в день. В течение 12 лет отмечает утренний кашель с отделением мокроты серого цвета. Одышка при быстрой ходьбе, подъеме в гору появилась 5 лет назад. Ежегодно до 2 раз в год отмечает эпизоды усиления одышки, учащение кашля и увеличение количества отделяемой мокроты. В течение последних 2 лет одышка прогрессирует. После первичного обращения к терапевту по месту жительства и прохождения спирограммы, на которой впервые были выявлены обструктивные нарушения, был направлен в поликлинику Краевой клинической больницы (Красноярск) к пульмонологу для уточнения диагноза и назначения терапии.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук легочный, коробочный оттенок над нижними отделами. В легких диффузно ослабленное дыхание, над нижними отделами сухие свистящие хрипы в небольшом количестве. Частота дыхания 19 в минуту. Сатурация кислорода в покое 96%. Артериальное давление 130/86 мм рт. ст., ЧСС (частота сердечных сокращений) 78 уд/мин, ИМТ (индекс массы тела) 23,4 кг/м<sup>2</sup>.

При заполнении опросника САТ-теста получено 10 баллов, по шкале mMRC – 2 балла. При проведении спирометрии выявлены следующие обструктивные нарушения: ЖЕЛ (жизненная емкость легких) 80–84%, ФЖЕЛ (форсированная ЖЕЛ) 79–82%, ОФВ<sub>1</sub> 42–48%, отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,52, бронходилатационный тест отрицательный – прирост ОФВ<sub>1</sub> 8%. При проведении бодиплетизмографии выявлен обструктивный вариант нарушения механических свойств легких по обструктивному типу с увеличением ОЕЛ (общей емкости легких) за счет умеренного снижения ЖЕЛ и значительного повышения ООЛ (остаточного объема легких). Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха незначительно повышено.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлены бочкообразная форма грудной клетки, уплощение куполов диафрагмы, повышенная прозрачность легочных полей, диффузное обеднение легочного рисунка. При ЭХО-КГ (эхокардиографии) аорта 3,5 см, левое предсердие 4,2 см, правое предсердие 3,2 × 4,5 см, конечно-систолический размер 3,4 см, конечно-диастолический

размер 5,7 см, фракция выброса 64%, толщина передней стенки правого желудочка 0,40 см, правый желудочек 2,2 × 6,5 см, систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт. ст. Аорта не расширена. Гипертрофия левого предсердия. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального и митрального клапанов 1+. Митральная недостаточность 1-й ст. Недостаточность трикуспидального клапана 1-й ст. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1-му типу. Систолическая функция левого желудочка в норме. В общем анализе крови на момент обследования Hb (гемоглобин) 146 г/л, Eг (эритроциты)  $4,51 \times 10^{12}/л$ , Le (лейкоциты)  $6,4 \times 10^9/л$ , Тг (тромбоциты)  $328 \times 10^9/л$ , п/я (палочкоядерные нейтрофилы) 2%, с/я (сегментоядерные нейтрофилы) 60%, мон (моноциты) 10%, лим (лимфоциты) 22%, эоз (эозинофилы) 5%, СОЭ (скорость оседания эритроцитов) 11 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 320 кл/мкл. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошел 350 м, сатурация на фоне нагрузки 95%. С учетом изложенного пациенту установлен диагноз «ХОБЛ, тяжелое течение, GOLD III, преимущественно эмфизематозный фенотип, группа С (высокий риск, мало симптомов, САТ-тест 10 баллов, mMRC 2 балла)». Дыхательная недостаточность 0. В качестве базисной терапии назначена фиксированная комбинация, включающая ДДБА/ДДАХ: вилантерол / умеклидиния бромид 22/55 мкг «Аноро» эллипта по 1 дозе 1 раз в день ежедневно.

На фоне регулярной двойной бронходилатационной терапии пациент отмечал субъективно улучшение состояния в виде повышения переносимости физических нагрузок. Однако в течение года дважды проходил амбулаторное лечение по поводу обострений и один раз был госпитализирован в терапевтическое отделение по поводу тяжелого обострения заболевания. Пациенту для купирования обострений назначались антибактериальные препараты и системные ГКС внутривенно.

В связи с неэффективностью назначенной терапии через 11 мес. пациент был повторно направлен на прием к пульмонологу в консультативную поликлинику Краевой клинической больницы. При осмотре состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук коробочный. В легких дыхание диффузно ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 18 в мин. Сатурация кислорода в покое 97%. Артериальное давление 134/88 мм рт. ст., ЧСС 84 уд/мин, ИМТ 23,12 кг/м<sup>2</sup>.

В поликлинике Краевой клинической больницы пациенту была проведена спирометрия. ЖЕЛ 77–85%, ФЖЕЛ 74–82%, ОФВ<sub>1</sub> 45–49%, отношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 0,47, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 6%. Таким образом, в течение года у пациента было зарегистрировано стойкое нарушение бронхиальной проходимости по классификации GOLD III. При оценке по опроснику САТ-теста пациентом получено 10 баллов. В развернутом анализе крови Hb 155 г/л, Eг  $4,56 \times 10^{12}/л$ , Le  $7,7 \times 10^9/л$ , Тг  $338 \times 10^9/л$ , п/я 2%, с/я 60%, мон 8%, лим 22%, эоз 4%, СОЭ 11 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 308 кл/мкл. Таким образом, у пациента отмечалось три обострения в течение года, одно из которых при-

вело к госпитализации, а следовательно, являлось обострением тяжелой степени. В анализах крови имеется стойкое повышение уровня эозинофилов выше 300 кл/мкл в течение года. Была пересмотрена базисная терапия. Согласно российским федеральным клиническим рекомендациям пациенту был назначен комбинированный препарат вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуоат в виде тройной фиксированной комбинации Треледжи эллипта в дозе 55/22/92 мкг по 1 вдоху 1 раз в день. Даны рекомендации по ежедневному приему препарата, а также назначена дата следующего осмотра через 6 мес.

Во время очередной консультации пульмонолога через 6 мес. в условиях консультативной поликлиники пациент субъективно отметил улучшение состояния – повышение переносимости физических нагрузок. За прошедшие 6 мес. пребывания на листке нетрудоспособности обострений заболевания не отмечал. Продолжает трудиться по прежней профессии. Также пациент отметил удобство использования ингалятора. При проведении спирометрии ФЖЕЛ 76–84%, ЖЕЛ 72–82%, ОФВ<sub>1</sub> 47–50%, отношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 0,44, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 5%. При оценке качества жизни с помощью опросника САТ-теста получено 8 баллов. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошел 420 м, сатурация на фоне нагрузки 96%. В развернутом анализе крови Hb 155 г/л, Eг  $4,52 \times 10^{12}/л$ , Le  $4,3 \times 10^9/л$ , Тг  $338 \times 10^9/л$ , п/я 1%, с/я 64%, мон 10%, лим 21%, эоз 4%, СОЭ 8 мм/ч. При подсчете уровня эозинофилов регистрировалось 172 кл/мкл. Пациенту было рекомендовано продолжить прием тройной фиксированной комбинации Треледжи эллипта в прежнем режиме с оценкой эффективности через 6 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность фиксированной комбинации вилантерола / умеклидиния бромид / флутиказона фуоата 55/22/92 мкг в качестве базисной терапии у пациента с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями и повышением уровня эозинофилии в крови.

Назначенная фиксированная комбинация трех основных групп препаратов для лечения ХОБЛ не только позволила добиться снижения количества обострений ХОБЛ и уровня эозинофилии крови как маркера воспаления дыхательных путей, но и повысила приверженность пациента назначенной терапии. Нельзя не отметить улучшение качества жизни (снижение количества баллов по шкале САТ-теста). Значимых побочных эффектов, таких как развитие пневмонии, не зарегистрировано.

Назначение тройной фиксированной комбинации ДДБА/ДДАХ/иГКС для лечения больных ХОБЛ, помимо влияния на качество жизни, способствует уменьшению активности воспаления в дыхательных путях и таким образом влияет на долгосрочные цели лечения ХОБЛ – контроль рисков обострений в будущем.



Поступила / Received 18.11.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2021  
Принята в печать / Accepted 15.12.2021

Список литературы

- 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;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пulьмонология.* 2017;27(1):13–20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И. и др. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.* М.; 2018. 76 с. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf).
- Авдеев С.Н. Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких *Пulьмонология.* 2016;26(5):591–603. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>.
- Burgel P.R. Des définitions aux phénotypes de BPCO. *Presse Med.* 2014;43(12 Pt 1): 1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>.
- Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология.* 2016;3(2):20–25. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_3\\_2016\\_20.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2016_20.pdf).
- Lange P., Halpin D.M., O'Donnell D.E., MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV<sub>1</sub>. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(Spec Iss):3–12. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85976>.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. Хроническая обструктивная болезнь легких современные подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2016;(15):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-6-10>.
- Свидерская Л.Н., Симакова В.М., Демко И.В., Хендогоина В.Т., Кудрявцева А.Н., Третьяк Т.В. и др. Сравнительная оценка организации контроля доступности и качества оказания медицинской помощи в условиях краевой консультативной поликлиники. *Сибирское медицинское обозрение.* 2016;(5):53–64. Режим доступа: [https://smr.krasgmu.ru/journal/1629\\_53.pdf](https://smr.krasgmu.ru/journal/1629_53.pdf).
- Calverley P., Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology.* 2016;21(4):581–589. <https://doi.org/10.1111/resp.12690>.
- Stockley R.A., Chopra N., Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax.* 2006;61(2):122–128. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.033266>.
- Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1283–1289. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.4.9105068>.
- Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest.* 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2251>.
- Feldman G., Siler T., Prasad N., Jack D., Piggott S., Owen R. et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg oncedaily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMJ Pulm Med.* 2010;10:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-11>.
- Koch A., Pizzichini E., Hamilton A., Hart L., Korducki L., De Salvo M.C. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat (R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:697–714. <https://doi.org/10.2147/COPD.S62502>.
- Dahl R., Chung K.F., Buhl R., Magnussen H., Nonikov V., Jack D. et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65(6):473–479. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.125453>.
- Korn S., Kerwin E., Atis S., Amos C., Owen R., Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med.* 2011;105(5):719–726. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.008>.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax.* 2010;65(8):719–725. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136077>.
- Tashkin D.P., Celli B., Senn S., Burkhardt D., Kesten S., Menjoge S., Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>.
- Celli B., Decramer M., Kesten S., Liu D., Mehra S., Tashkin D.P. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):948–955. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0876OC>.
- Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD009285. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub2>.
- Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD009552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009552.pub2>.
- Celli B., Crater G., Kilbride S., Mehta R., Tabberer M., Kalberg C.J. et al. Once-daily umecclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest.* 2014;45(5):981–991. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1579>.
- Trivedi R., Richard N., Mehta R., Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 2014;43(1):72–81. <https://doi.org/10.1183/09031936.00033215>.
- D'Urzo A., Kerwin E., Overend T., D'Andrea P., Chen H., Goyal P. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):493–508. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.858618>.
- Chanez P., Burge P.S., Dahl R., Creemers J., Chuchalin A., Lamarca R. et al. Aclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(1):15–21. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.08.001>.
- Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Henley M., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1484–1494. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
- Decramer M., Anzueto A., Kerwin E., Kaelin T., Richard N., Crater G. et al. Efficacy and safety of umecclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umecclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):472–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70065-7).
- Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjermer L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015;45(4):969–979. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136014>.
- Latorre M., Novelli F., Vagaggini B., Braido F., Papi A., Sanduzzi A. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS)/long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;30:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.10.006>.
- Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD006826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006826>.
- Spencer S., Evans D.J., Karner C., Cates C.J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD007033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007033>.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.

References

- 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;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>.
- Aysanov Z.R., Avdeev S.N., Arhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya.* 2017;27(1):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease.* Moscow; 2018. 76 p. (In Russ.) Available at: [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf).
- Avdeev S.N. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Pulmonologiya.* 2016;26(5):591–603. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>.
- Burgel P.R. Des définitions aux phénotypes de BPCO. *Presse Med.* 2014;43(12 Pt 1): 1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>.
- Arhipov V.V., Arhipova D.E., Stukalina E.Yu., Lazarev A.A. Frequency of occurrence of certain phenotypes chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, their characteristics and approaches to treatment. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2016;3(2):20–25. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_3\\_2016\\_20.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2016_20.pdf).
- Lange P., Halpin D.M., O'Donnell D.E., MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV<sub>1</sub>. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(Spec Iss): 3–12. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85976>.
- Vizel A.A., Vizel I.Yu., Bakunina E.A. Chronic obstructive pulmonary disease. Modern approaches to therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(15):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-6-10>.
- Sviderskaya L.N., Simakova V.M., Demko I.V., Khendogina V.T., Kudryavtseva A.N., Tret'yak T.V. et al. Comparative analysis of organising the control at availability and quality of health care in regional consultative polyclinic. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2016;(5):53–64. (In Russ.) Available at: [https://smr.krasgmu.ru/journal/1629\\_53.pdf](https://smr.krasgmu.ru/journal/1629_53.pdf).
- Calverley P., Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology.* 2016;21(4):581–589. <https://doi.org/10.1111/resp.12690>.
- Stockley R.A., Chopra N., Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax.* 2006;61(2):122–128. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.033266>.
- Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1283–1289. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.4.9105068>.

13. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2251>.
14. Feldman G., Siler T., Prasad N., Jack D., Piggott S., Owen R. et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg oncedaily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-11>.
15. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A., Hart L., Korducki L., De Salvo M.C. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat (R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:697–714. <https://doi.org/10.2147/COPD.S62502>.
16. Dahl R., Chung K.F., Buhl R., Magnussen H., Nonikov V., Jack D. et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010;65(6):473–479. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.125435>.
17. Korn S., Kerwin E., Atis S., Amos C., Owen R., Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*. 2011;105(5):719–726. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.008>.
18. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010;65(8):719–725. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136077>.
19. Tashkin D.P., Celli B., Senn S., Burkhart D., Kesten S., Menjoge S., Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>.
20. Celli B., Decramer M., Kesten S., Liu D., Mehra S., Tashkin D.P. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):948–955. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0876OC>.
21. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD009285. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub2>.
22. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD009552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009552.pub2>.
23. Celli B., Crater G., Kilbride S., Mehta R., Tabberer M., Kalberg C.J. et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*. 2014;145(5):981–991. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1579>.
24. Trivedi R., Richard N., Mehta R., Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014;43(1):72–81. <https://doi.org/10.1183/09031936.00033213>.
25. D'Urzo A., Kerwin E., Overend T., D'Andrea P., Chen H., Goyal P. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(3):493–508. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.858618>.
26. Chanez P., Burge P.S., Dahl R., Creemers J., Chuchalin A., Lamarca R. et al. Acclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(1):15–21. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.08.001>.
27. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Henley M., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484–1494. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
28. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E., Kaelin T., Richard N., Crater G. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):472–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70065-7).
29. Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjerrner L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015;45(4):969–979. <https://doi.org/10.1185/09031936.00136014>.
30. Latorre M., Novelli F., Vagaggini B., Braido F., Papi A., Sanduzzi A. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS)/long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.10.006>.
31. Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006826>.
32. Spencer S., Evans D.J., Karner C., Cates C.J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD007033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007033>.
33. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.

### Информация об авторах:

**Демко Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

**Мамаева Марина Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [marinamamaeva101@rambler.ru](mailto:marinamamaeva101@rambler.ru)

**Собко Елена Альбертовна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [sobko29@mail.ru](mailto:sobko29@mail.ru)

**Крапошина Ангелина Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог легочно-аллергологического центра, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [angelina-maria@inbox.ru](mailto:angelina-maria@inbox.ru)

**Гордеева Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог легочно-аллергологического центра, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [natagorday@yandex.ru](mailto:natagorday@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Irina V. Demko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

**Marina G. Mamaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [marinamamaeva101@rambler.ru](mailto:marinamamaeva101@rambler.ru)

**Elena A. Sobko**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Department of Allergology, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [sobko29@mail.ru](mailto:sobko29@mail.ru)

**Angelina Yu. Kraposhina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [angelina-maria@inbox.ru](mailto:angelina-maria@inbox.ru)

**Natalia V. Gordeeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [natagorday@yandex.ru](mailto:natagorday@yandex.ru)

## Особенности терапевтической коррекции ГЭРБ: фокус на цитопротекцию (с клиническим примером)

**И.Г. Пахомова**, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

### Резюме

На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза данного заболевания, которые определяют те или иные подходы к лечению различных вариантов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Эффективная медикаментозная терапия ГЭРБ включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако монотерапия ИПП не всегда является эффективной. Один из подходов – увеличение дозы ИПП. Вместе с тем более рациональной представляется комбинированная терапия с добавлением препаратов, влияющих на защитные свойства слизистой оболочки пищевода. Известно, что в развитии ГЭРБ нарушение цитопротекции слизистой оболочки пищевода является одним из ключевых звеньев патогенеза. Следовательно, актуальным становится вопрос комбинированной терапии ИПП с лекарственными препаратами, повышающими защитные свойства слизистого барьера, наряду с кислотосупрессией. Примером такого подхода является назначение ребамипида, действие которого заключается в регуляции синтеза простагландинов через ЦОГ-2-опосредованные механизмы, влиянии на эндотелиальный фактор роста, повышении экспрессии белков плотных межклеточных контактов в эпителиальных клетках слизистой оболочки, снижении уровня интерлейкина-8 и свободных радикалов кислорода, направлено на защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и восстановление ее естественных барьерных свойств. Эффективность комбинации ИПП и ребамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов с ГЭРБ и меньшей частоте рецидивов заболевания, чем при монотерапии ИПП. В данной статье представлен обзор литературы по особенностям терапии ГЭРБ, в первую очередь с акцентом на коррекцию цитопротективных свойств слизистой оболочки пищевода, в т. ч. на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и проведен разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, цитопротекция, НПВП, ИПП, ребамипид

**Для цитирования:** Пахомова И.Г. Особенности терапевтической коррекции ГЭРБ: фокус на цитопротекцию (с клиническим примером). *Медицинский совет*. 2021;(21-1):87–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-87-92>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Features of therapeutic correction of GERD: focus on cytoprotection (with a clinical case)

**Inna G. Pakhomova**, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

### Abstract

To date, the possible links of the pathogenesis of this disease have been well studied and described, which predetermine certain approaches to the treatment of various variants of gastroesophageal reflux disease (GERD). Effective drug therapy for GERD includes proton pump inhibitors (PPI). However, PPI monotherapy is not always effective. One approach is to increase the PPI dose. At the same time, combination therapy with the addition of drugs that affect the protective properties of the esophageal mucosa seems to be more rational. It is known that in the development of GERD, the violation of cytoprotection of the esophageal mucosa is one of the key links in pathogenesis. Consequently, the issue of combination therapy of PPIs with drugs that increase the protective properties of the mucous barrier along with acid suppression becomes relevant. An example of such an approach is the appointment of rebamipide, the action of which is to regulate the synthesis of prostaglandins through COX-2 mediated mechanisms, influence on endothelial growth factor, increase the expression of tight intercellular contact proteins in epithelial cells of the mucous membrane, reduce the level of interleukin-8 and free oxygen radicals, directed to protect the mucous membrane of the gastrointestinal tract and restore its natural barrier properties. The effectiveness of the combination of PPI and rebamipide contributes to a greater regression of complaints in patients with GERD and a lower frequency of disease relapses than with PPI monotherapy. This article provides a review of the literature on the features of GERD therapy, primarily with an emphasis on the correction of the cytoprotective properties of the esophageal mucosa, including against the background of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), and a clinical case analysis with a discussion of rational pharmacological correction.

**Keywords:** GERD, cytoprotection, NSAID, PPI, rebamipide

**For citation:** Pakhomova I.G. Features of therapeutic correction of GERD: focus on cytoprotection (with a clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-87-92>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые предопределяют те или иные подходы к лечению различных ее вариантов, а также к профилактике рецидивов ГЭРБ. В основе патогенеза ГЭРБ лежат такие моторные нарушения, как частота возникновения рефлюкса желудочного (или дуоденального) содержимого в пищевод и его продолжительность, нарушение клиренса пищевода, что оказывает негативное действие на слизистую оболочку пищевода с повреждением межклеточных контактов, воспалительным ответом и нарушением процессов клеточного обновления [1–3]. В российских клинических рекомендациях представлен широкий спектр лекарственных препаратов, способных облегчить или купировать симптомы ГЭРБ (ИПП, антациды, альгинаты, прокинетики и др.). Вместе с тем число пациентов, которые не полностью отвечают на монотерапию, в частности ингибиторами протонной помпы (ИПП), в последние годы растет. Данный факт может быть обусловлен разными факторами (неверным диагнозом, низкой приверженностью пациентов к терапии, особенностями метаболизма препарата в системе цитохрома P450 в печени и др.). При этом важно подчеркнуть, что большинство препаратов не оказывают влияния на такой важный патогенетический аспект ГЭРБ, как нарушение защитных механизмов слизистой оболочки пищевода (цитопротективных механизмов).

Цель данной публикации – представить данные обзора литературы по особенностям терапии ГЭРБ, в первую очередь с акцентом на коррекцию цитопротективных свойств слизистой оболочки пищевода, в т. ч. на фоне применения НПВП, и провести разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЭРБ

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Подходами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются [4]: изменение образа жизни и пищевых привычек (обязательная предпосылка эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ); сон с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см); снижение массы тела при необходимости; отказ от курения, приема спиртных напитков; частое дробное питание; не ложиться после еды в течение первого часа, не есть на ночь (последний прием пищи – за 2–3 ч до сна); диетические рекомендации; подбор альтернативных лекарственных препаратов, не влияющих на слизистую пищевода и НПС (если возможно).

Основным направлением лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительность их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных с точки зрения доказательной

медицины успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ в отношении как кратко-, так и долгосрочных перспектив [1, 5]. Международные рекомендации дают возможность начинать терапию ИПП, основываясь на наличии типичных для ГЭРБ жалоб [6]. Это не позволяет достоверно дифференцировать ГЭРБ и другие заболевания, сопровождающиеся изжогой, тем не менее оценить эффективность ИПП возможно. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%).

Важно отметить, что если к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитация), то необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии, среди которых могут быть недостаточная суточная доза ИПП, либо низкий уровень compliance больного. В этой связи пациенту необходимо разъяснить правила лечения и сообщить о возможном развитии осложнений заболевания. Если пациент соблюдает режим и выполняет назначения, но эффект недостаточен, то установить причину неэффективности терапии позволяет суточный импеданс – рН-мониторинг [7].

Так как препараты группы ИПП широко представлены на фармацевтическом рынке, врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП, и в большинстве случаев выбор обуславливают аспекты клинической эффективности, особенности метаболизма препарата через систему цитохрома P450 в печени (в частности, изоформы CYP2C19), безопасности и рентабельности. Кроме того, необходимо подчеркнуть: если пациент (особенно коморбидный) нуждается в антисекреторной терапии, предпочтение следует отдавать препаратам с наименьшим риском межлекарственных взаимодействий – пантопразолу или рабепразолу.

В лечении ГЭРБ, особенно при эрозивных ее формах, достаточно эффективным может быть назначение именно рабепразола. Препарат обладает не только оптимальным антисекреторным эффектом, но и цитопротективным действием, влияя на секрецию муцинов слизистой оболочкой [1]. Известно, что немаловажным компонентом в патогенезе ГЭРБ является нарушение секреции слюны и муцина, который содержится в слое слизи, покрывающей эпителий пищевода. При этом тяжесть эзофагита коррелирует с уровнем снижения секреции муцина, что обуславливает развитие эрозивного эзофагита. Наличие цитопротективного механизма действия рабепразола позволяет добиться более быстрой клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов с ГЭРБ по сравнению с другими ИПП [8].

Как показывает клиническая практика, а также данные, сделанные на основании рандомизированных контролируемых клинических исследований, ИПП могут обеспечить уменьшение выраженности симптоматики примерно у 57–80% пациентов с эрозивной ГЭРБ и у около 50% пациентов с эндоскопически негативной формой рефлюксной болезни [9, 10]. При этом эпителизация эрозий слизистой оболочки пищевода может быть достигнута у 85% пациентов с ГЭРБ, которые получают лечение ИПП в стандартных дозах [11]. Однако необходимо учитывать и тот факт, что в реальных условиях на эффектив-

ность терапии ИПП могут влиять многие факторы, такие как приверженность пациента к терапии, правильность установленного диагноза, особенности метаболизма ИПП через систему цитохрома P450 в печени, особенности патогенеза ГЭРБ у конкретного пациента и др. [12, 13].

Следовательно, актуальным становится вопрос об адекватной дифференцированной терапии ГЭРБ, а также о комплексном подходе к ведению пациентов. Данный подход включает комбинацию ИПП с препаратами, обеспечивающими нормализацию моторики (прокинетики) и восстановление резистентности слизистой оболочки пищевода [14, 15].

Известно, что способность слизистой оболочки (СО) пищевода противостоять повреждающему действию рефлюктата обусловлена равновесием между факторами агрессии и защиты [16, 17]. Основным цитопротективным фактором защиты служит многослойный плоский неороговевающий эпителий пищевода, покрытый слоем слизи, содержащей муцин и бикарбонаты слюны. Также в цитопротекции важное значение имеют эпителиальные клетки и плотные межклеточные контакты, заполненные гликопротеинами. Избыточная секреция провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкин-8), образование свободных радикалов кислорода, нарушение баланса в образовании простагландинов (ПГ) (в частности, ПГЕ<sub>2</sub>), повышенная эпителиальная проницаемость приводят к прогрессированию воспаления в СО пищевода и нарушению его целостности.

Таким образом, особенности иммунновоспалительного ответа СО пищевода имеют важное значение в патогенезе ГЭРБ и клинической картине заболевания [18].

Определенное значение в развитии повреждений слизистой оболочки пищевода может иметь применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [19]. Последние способны оказывать контактное раздражающее действие, некоторые НПВП могут усиливать желудочную секрецию, снижать выработку бикарбонатов и изменять свойства поверхностной слизи, уменьшая защитный потенциал слизистой оболочки пищевода. Возможно, НПВП могут оказывать влияние на моторику ЖКТ, вызывая застой содержимого желудка и тем самым провоцируя рефлюкс. При исходном наличии ГЭРБ или предпосылок к ее появлению НПВП способны потенцировать более тяжелое течение эзофагита.

Цитопротективным средством, способным оказывать влияние на защитные патогенетические механизмы ГЭРБ, является ребамипид. Его основной механизм действия – индукция ЦОГ-2, приводящая к увеличению синтеза эндогенных простагландинов (ПГ) [20]. Следовательно, применение ребамипида у пациентов, получающих НПВП, было вполне обосновано независимо от уровня повреждения.

Важно отметить, что с учетом приема коморбидным пациентом нескольких лекарственных препаратов вопрос фармакоэкономики и доступности недорогого, но эффективного средства является актуальным. На российском фармацевтическом рынке качественным и доступным препаратом ребамипида является Гастростат.

В качестве практической иллюстрации рационального подхода к ведению коморбидного пациента с ГЭРБ, приводим клинический пример.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

**Пациентка М., 52 года**, обратилась с жалобами на чувство жжения за грудиной после приема пищи, иногда в ночное время, отрыжку воздухом, тяжесть в эпигастрии вне зависимости от приема пищи, а также постпрандиальную боль в левом подреберье. Ранее редко беспокоила изжога после приема определенных продуктов, в таких случаях принимала Ренни или Маалокс. Остальные вышеописанные симптомы появились впервые.

Из анамнеза: страдает остеоартритом коленных суставов около 14 лет, последние 3 года обострения часто (3–5 раз в год), принимает различные НПВП (диклофенак ретард 100 мг/сут курсами до 2–3 нед., иногда нимесулид 100 мг 2 р/д – до 1 мес., прием различных хондропротекторов, со слов пациентки, по назначению врача). Также страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением 2-й ст. Постоянно принимает небивалол, периндоприл, аторвастатин, индапамид, ацетилсалициловую кислоту (аспирин кардио), метформин. Наблюдается у терапевта и эндокринолога. В 46 лет при плановой гастроскопии диагностирован хронический гастрит, НР-негативный, по данным УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря в области шейки, стеатоз печени. Не курит, алкоголь, по словам пациентки, употребляет в небольших количествах по праздникам. Аллергологический анамнез не отягощен.

На момент обращения имело место обострение остеоартрита левого коленного сустава, самостоятельно начала прием диклофенака 100 мг/сут и хондроитина сульфата по 2 капсулы 3 р/сут, поскольку ранее уже применяла данные препараты. Прием указанных лекарств – в течение 14 дней до обращения. Через 7 дней от начала приема НПВП и хондропротектора отметила появление вышеописанных жалоб, самостоятельно начала прием Маалокса, однако эффект был незначительным. По рекомендации сотрудника аптеки приобрела пантопразол, принимала 40 мг/сут – с незначительным эффектом.

При обращении выполнены все необходимые методы обследования. В анализах крови значимых отклонений не выявлено. По ЭКГ – без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим результатом. Проконсультирована травматологом. По данным УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря в области шейки, единичный полип 0,2 см, стеатоз печени 2-й ст.

По данным видеоэзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) слизистая пищевода гиперемирована, в нижней трети отечная, две линейные эрозии протяженностью до 0,5 см под фибрином. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия на уровне ножек диафрагмы. Желудок воздухом расправляется, слизистая в области дна и верхней трети тела желудка контактно ранимая, очагово гиперемирована. Слизистая оболочка желудка в теле и антруме – пестрая за счет очаговой атрофии и гиперемии, с множественными плоскими эрозиями до 0,5 см под фибрином с гематином. Привратник зияет. Луковица двенадцатиперстной кишки: слизистая гиперемирована, отечная, с множественными плоскими эрозиями до 0,4 см.

Слизистая постбульбарного отдела – бледно-розовая, в просвете кишки большое количество пенистой желчи.

Заключение: Недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии А (LA). Эрозивная гастроуденопатия.

Рекомендована комбинированная терапия с коррекцией: замена пантопразола на рабепразол 20 мг/сут в течение 4 нед., рабамипид (Гастростат) 100 мг по 1 табл. 3 р/д в течение 4 нед. Через неделю была отмечена положительная клиническая динамика: симптомы купированы, при контрольной ЭГДС через месяц эрозии в пищеводе, желудке и луковице двенадцатиперстной кишки заэпителизировались, сохранялась гиперемия слизистой.

Была рекомендована поддерживающая терапия рабепразолом в суточной дозе 10 мг утром в течение 6 мес., рабамипид (Гастростат) в прежней дозировке еще 4 нед., при необходимости – более длительный период.

Также совместно с травматологом был согласован прием НПВП: отмена диклофенака и хондроитина сульфата. Рекомендован прием нимесулида или мелоксикама совместно с применением локальной формы НПВП и хондропротектора (гель или крем). При контрольном визите через 2 мес. жалоб со стороны ЖКТ пациентка не отмечала. В дальнейшем в периоды приема НПВП рекомендован прием рабепразола 20 мг/сут в режиме «по требованию», курс рабамипида (Гастростат) в течение месяца или на весь период приема НПВП курсами продолжительностью 8 нед.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя данный клинический случай, хотелось отметить, что развитие эрозивной формы ГЭРБ и НПВП-индуцированной гастропатии было спровоцировано одновременным приемом НПВП (диклофенак) с аспирином кардио, который пациентка принимает ежедневно. Безусловно, с учетом болей и воспаления в коленном суставе полностью отменить НПВП не представляется возможным, однако замена неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака на преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2, а также совместное применение локальных форм НПВП или хондропротекторов позволяет минимизировать развитие гастротоксических эффектов НПВП [21]. Известно, что локальные формы НПВП могут быть использованы у пациентов с высоким риском осложнений при наличии ограничений в отношении системного применения НПВП, либо являться самостоятельным средством терапии при остеоартритах [22].

При лечении ГЭРБ, в первую очередь эндоскопически позитивной формы, использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, в удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже 12) нед. [1]. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию у большинства пациентов независимо от исходной тяжести эзофагита. Пациентке был рекомендован прием рабепразола с учетом двойного механизма действия: кислотосупрессивного и цитопротективного. Кроме того, важно подчер-

кнуть, что пациенты с эрозивной формой ГЭРБ нуждаются в поддерживающей терапии, длительность которой определяется индивидуально. В данной ситуации важен и профиль побочных эффектов ИПП. Рабепразол демонстрирует высокий уровень безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его метаболизм минимально зависит от системы цитохрома 450 [23], что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у коморбидных пациентов, минимизируя в т. ч. и риски межлекарственного взаимодействия [24].

Однако у пациентки имеет место и НПВП-индуцированное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, что также обуславливает назначение ИПП (согласно национальным клиническим рекомендациям по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами [25]).

В комплексной терапии ГЭРБ и НПВП-гастропатии был рекомендован прием препарата рабамипид, который в первую очередь обладает цитопротективным эффектом. Как уже было отмечено, одной из главных особенностей данного препарата является индукция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что, в свою очередь, приводит к усилению образования эндогенных факторов защиты СО – простагландинов [26]. Важно подчеркнуть, что рабамипид может оказывать влияние на ряд ключевых патогенетических механизмов ГЭРБ (о чем уже говорилось выше), способствуя тем самым восстановлению адекватного уровня цитопротекции СО пищевода. При этом эффективность комбинации ИПП и рабамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов и меньшей частоте рецидивирования заболевания по сравнению с монотерапией ИПП [27]. Нельзя не отметить и тот факт, что действие рабамипида направлено на защиту слизистой оболочки ЖКТ на всем протяжении пищеварительной трубки и на восстановление ее естественных барьерных свойств. Согласно резолюции Экспертного совета «Новые возможности цитопротекции для лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний», рабамипид восстанавливает слизистую оболочку на всех структурных уровнях защиты (стимуляция выработки простагландинов, увеличение продукции желудочной слизи, повышение кровотока в слизистой оболочке, способность улавливать кислородные радикалы, нормализация проницаемости слизистой оболочки желудка и кишечника, стимуляция процессов регенерации эпителиальных клеток и др.), что обуславливает его выраженное цитопротективное действие и позволяет применять для лечения и профилактики различных заболеваний ЖКТ [28]. Эксперты также отметили возможность назначения рабамипида (как в монотерапии, так и в комбинации с ИПП) в качестве эффективного метода профилактики и лечения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема НПВП, а также антитромботической терапии (в т. ч. с использованием малых доз ацетилсалициловой кислоты и комбинации с другими антитромбоцитарными агентами, а также прямых антикоагулянтов нового поколения). У пациентов с функциональной диспепсией (в т. ч. резистентных к терапии ИПП) рабамипид приводит к уменьше-

нию выраженности диспепсических жалоб и может рассматриваться как эффективный препарат для лечения данного заболевания. Важным является положение и о целесообразности назначения ребамипида пациентам с рефрактерной ГЭРБ, а также при некислотном характере гастроэзофагеальных рефлюксов. Кроме того, актуальным и интересным является ключевое положение экспертов о канцеропреентивном действии ребамипида, проявляющемся в уменьшении выраженности кишечной метаплазии при его назначении в течение 26–52 нед. Однако данное положение требует дальнейших исследований эффективности и безопасности длительного применения ребамипида с целью профилактики рака желудка.

Кроме того, необходимо отметить, что препарат ребамипида Гастростат, рекомендованный пациентке, является препаратом с доказанной биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, а частота его побочных эффектов достаточно низкая – менее 0,54 нежелательных явлений<sup>1</sup>.

Таким образом, назначенная комбинация рабепразола и ребамипида (Гастростат) пациентке с ГЭРБ и НПВП-индуцированной гастропатией является оправданной и рациональной.

<sup>1</sup> Отчет о результатах клинического исследования по протоколу №2806/17, версия 1.0 от 21.06.2017 г. «Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гастростат и препарата сравнения Ребагит». <https://doi.org/10.1136/gut.2017.07.1365>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что подход к терапии ГЭРБ должен учитывать патогенетические особенности заболевания, наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода у каждого конкретного пациента. ИПП в настоящее время являются, несомненно, препаратами выбора для лечения ГЭРБ. Вместе с тем для наибольшей эффективности лечения рациональной является комбинированная терапия ГЭРБ с лекарственными препаратами, повышающими защитные свойства слизистой барьера, наряду с кислотосупрессией. Применение комбинации ИПП и ребамипида является обоснованным, а в ряде случаев и предпочтительным ввиду наличия у последнего уникального механизма действия, направленного на устранение основных этапов патогенеза ГЭРБ. Дополнительным преимуществом комбинированной терапии ГЭРБ у пациентов, принимающих НПВП, являются протективные свойства ребамипида в отношении слизистой оболочки не только желудка, но и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Препаратом ребамипида с доказанной биоэквивалентностью является препарат Гастростат.

Поступила / Received 05.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2021

Принята в печать / Accepted 24.11.2021

## Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P., Moayyedi P., Axon A.T. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut*. 2001;49(3):359–363. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.359>.
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Бордин Д.С. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(8):55–58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-diagnostiki-i-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni>.
- Beaumont H., Bennis R., de Jong J., Boeckstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441–451. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178061>.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
- Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;(6):55–68. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/96>.
- Miner P., Delemos B., Xiang J., Lococo J., Ieni J. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastroesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(9):991–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04255.x>.
- Jiang Y.X., Chen Y., Kong X., Tong Y.L., Xu S.C. Maintenance treatment of mild gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken on-demand: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(125):1077–1082. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803372/>.
- Compher C. Efficacy vs effectiveness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(6):598–599. <https://doi.org/10.1177/0148607110381906>.
- van Zanten S.J., Henderson C., Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(4):196–204. <https://doi.org/10.1155/2012/235476>.
- El-Serag H.B., Talwalkar J., Kim W.R. Efficacy, effectiveness, and comparative effectiveness in liver disease. *Hepatology*. 2010;52(2):403–407. <https://doi.org/10.1002/hep.23819>.
- Hershcovici T., Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):27–36. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01322.x>.
- Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
- Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8408–8419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8408>.
- Niv Y., Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.211>.
- Матюшина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;(4):34–39. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/rezistentnost\\_slizistoy\\_obolochki\\_pishchevoda\\_u\\_bolnykh\\_gerb\\_dialog\\_klinitsista\\_i\\_morfologa.html?spbase\\_id=76754](https://umedp.ru/articles/rezistentnost_slizistoy_obolochki_pishchevoda_u_bolnykh_gerb_dialog_klinitsista_i_morfologa.html?spbase_id=76754).
- Farré R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(10):783–799. <https://doi.org/10.1111/nmo.12201>.
- Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? *Доктор.Ру*. 2020;(7):68–75. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75>.
- Takeji Y., Urashima H., Aoki A., Shinohara H. Rebamipide Increases the Mucin-Like Glycoprotein Production in Corneal Epithelial Cells. *J Ocular Pharmacol Ther*. 2012;28(3):259–263. <https://doi.org/10.1089/jop.2011.0142>.
- Насонов Е.Л. (ред.). Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. В: *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017, с. 339–359.
- Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011; 71(10): 1259–1279. <https://doi.org/10.2165/11592550-000000000-00000>.
- Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label

- assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):445–454. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x>.
24. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
  25. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Белова Г.В. и соавт. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колитов, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(3):4–18. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/567>.
- 
- ## References
1. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
  2. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P., Moayyedi P., Axon A.T. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut.* 2001;49(3):359–363. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.359>.
  3. Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
  4. Bordin D.S. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2011;(8):55–58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-diagnostiki-i-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni>.
  5. Beaumont H., Bennink R., de Jong J., Boeckstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut.* 2010;59(4):441–451. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178061>.
  6. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
  7. Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;(6):55–68. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/96>.
  8. Miner P., Delemos B., Xiang J., Lococo J., Ieni J. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastroesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(9):991–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04255.x>.
  9. Jiang Y.X., Chen Y., Kong X., Tong X.L., Xu S.C. Maintenance treatment of mild gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken on-demand: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(125):1077–1082. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803372/>.
  10. Compher C. Efficacy vs effectiveness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(6):598–599. <https://doi.org/10.1177/0148607110381906>.
  11. van Zanten S.J., Henderson C., Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(4):196–204. <https://doi.org/10.1155/2012/235476>.
  12. El-Serag H.B., Talwalkar J., Kim W.R. Efficacy, effectiveness, and comparative effectiveness in liver disease. *Hepatology.* 2010;52(2):403–407. <https://doi.org/10.1002/hep.23819>.
  13. Hershovici T., Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2013;26(1):27–36. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01322.x>.
  14. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
  15. Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8408–8419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8408>.
  16. Niv Y., Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.211>.
  17. Matoshina I.V., Fedorin M.M., Livzan M.A., Mozgovoy S.I. Resistance of the Esophageal Mucosa in Patients with GERD: the Dialogue Between Clinician and Pathologist. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2021;(4):34–39. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/rezistentnost\\_slizistoy\\_obolochki\\_pishchevoda\\_u\\_bolnykh\\_gerb\\_dialog\\_klinitsista\\_i\\_morfologa.html?phrase\\_id=76754](https://umedp.ru/articles/rezistentnost_slizistoy_obolochki_pishchevoda_u_bolnykh_gerb_dialog_klinitsista_i_morfologa.html?phrase_id=76754).
  18. Farré R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(10):783–799. <https://doi.org/10.1111/nmo.12201>.
  19. Pakhomova I.G., Knorrin G.Yu. Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimise the Risks of NSAID-induced GIT Complications. *Doktor.Ru.* 2020;(7):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75>.
  20. Takeji Y., Urashima H., Aoki A., Shinohara H. Rebamipide Increases the Mucin-Like Glycoprotein Production in Corneal Epithelial Cells. *J Ocular Pharmacol Ther.* 2012;28(3):259–263. <https://doi.org/10.1089/jop.2011.0142>.
  21. Nasonov E.L. (ed.). The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. In: *Russian clinical guidelines. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017, c. 339–359. (In Russ.)
  22. Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs.* 2011; 71(10):1259–1279. <https://doi.org/10.2165/11592550-000000000-00000>.
  23. Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):445–454. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x>.
  24. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;(6):5–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
  25. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Belova G.V. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs "NSAID". *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(3):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/567>.
  26. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15<sup>th</sup> Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci.* 2005;(50 Suppl. 1):S3–S11. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9>.
  27. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonic M.I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;(4):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
  28. Martynov A.I., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Kazulin A.N., Karateev A.Y., Melekhov A.V. et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;(2):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>.

### Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

### Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

## Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции

**Е.Ю. Плотникова**✉, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, [eka-pl@rambler.ru](mailto:eka-pl@rambler.ru)

**М.Н. Синькова**, <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>, [margov@inbox.ru](mailto:margov@inbox.ru)

**Л.К. Исаков**, <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>, [isakovy@inbox.ru](mailto:isakovy@inbox.ru)

Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

### Резюме

Астения и утомляемость – это наиболее часто встречающиеся синдромы у пациентов с заболеваниями печени, которые существенно влияют на качество жизни. Распространенность утомляемости при хронических заболеваниях печени составляет от 50 до 85%. Хотя был достигнут некоторый прогресс в понимании процессов, которые могут вызывать утомление в целом, основные причины утомляемости, связанной с заболеванием печени, остаются не совсем понятны. В частности, многие исследования предполагают, что утомляемость, связанная с заболеванием печени, вероятно, возникает в результате изменений нейротрансмиссии в головном мозге на фоне гипераммониемии. Гипераммониемия – это метаболическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем аммиака – азотсодержащего соединения. В настоящем обзоре описывается гипераммониемия, которая, вероятно, важна в патогенезе утомляемости, связанной с заболеванием печени. Аммиак является сильнодействующим нейротоксином, его повышенное содержание в крови может вызывать неврологические признаки и симптомы, которые могут быть острыми или хроническими в зависимости от основной патологии. Гипераммониемию следует распознать на ранней стадии и немедленно начать лечение, чтобы предотвратить развитие опасных для жизни осложнений, таких как отек головного мозга и кома. В статье приводятся патофизиологические механизмы влияния гипераммониемии на состояние психоvegetативного статуса пациентов с заболеваниями печени, а также перечисляются основные принципы лечения. Значительная часть статьи уделена L-орнитину-L-аспартату, который эффективен при астении и утомляемости для снижения уровня гипераммониемии при хронических заболеваниях печени с помощью множества хорошо изученных механизмов.

**Ключевые слова:** астения, утомляемость, аммиак, гипераммониемия, хронические заболевания печени, L-орнитин-L-аспартат

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):95–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction

**Ekaterina Yu. Plotnikova**✉, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, [eka-pl@rambler.ru](mailto:eka-pl@rambler.ru)

**Margarita N. Sinkova**, <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>, [eka-pl@rambler.ru](mailto:eka-pl@rambler.ru)

**Leonid K. Isakov**, <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>, [eka-pl@rambler.ru](mailto:eka-pl@rambler.ru)

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

### Abstract

Asthenia and fatigue are the most common syndromes in patients with liver disease, which significantly affects their quality of life. The prevalence of fatigue in chronic liver diseases is from 50% to 85%. While some progress has been made in understanding the processes that can cause fatigue in general, the underlying causes of fatigue associated with liver disease remain not well understood. In particular, many data suggest that fatigue associated with liver disease likely results from changes in neurotransmission in the brain against the background of hyperammonemia. Hyperammonemia is a metabolic state characterized by an increased level of ammonia, a nitrogen-containing compound. The present review describes hyperammonemia, which is likely important in the pathogenesis of fatigue associated with liver disease. Ammonia is a potent neurotoxin, its elevated blood levels can cause neurological signs and symptoms that can be acute or chronic, depending on the underlying pathology. Hyperammonemia should be recognized early, and immediately treated to prevent the development of life-threatening complications, such as, swelling of the brain and coma. The article gives pathophysiological mechanisms of influence of hyperammonemia on state of psychovegetative status of patients with liver diseases, also lists basic principles of treatment. A significant part of the article is devoted to L-ornithine-L-aspartate, which is effective in asthenia and fatigue to reduce the level of hyperammonemia through a variety of well-studied mechanisms in chronic liver diseases.

**Keywords:** asthenia, fatigue, ammonia, hyperammonemia, chronic liver diseases, L-ornithine-L-aspartate

**For citation:** Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):95–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Астенический синдром, астения (от греч. *ἀσθένεια* – бессилие) – патологическое состояние, характеризующееся быстро наступающей усталостью после активности обычной интенсивности. Ключевыми словами в астении являются утомляемость, усталость и слабость. В англоязычной литературе усталость и утомляемость обозначаются одним словом – *fatigue*. В отечественной научной литературе различают эти два близких понятия. Утомление – это уменьшение работоспособности в ходе выполнения физической или умственной нагрузки, а усталость – это субъективное ощущение утомляемости [1]. Астения характеризуется устойчивым снижением активности организма в результате хронического перенапряжения и (или) истощения при соматическом заболевании, не проходит после обычного отдыха. Аналогично феномену боли астения может возникать при реальной опасности истощения энергетических ресурсов (инфекционные и соматические заболевания), при предположительной или потенциальной угрозе такого истощения (астении при перегрузках, авитаминозе и пр.), а также при воображаемой угрозе (субъективно неразрешимые психологические конфликты). Астения может развиваться на фоне метаболических нарушений, при инфекционных, соматических, эндокринных заболеваниях, операциях, психофизиологических перегрузках и т. п.<sup>1</sup>

## АСТЕНИЯ И УТОМЛЯЕМОСТЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Оценки распространенности астении отличаются в разных исследованиях. Однако в общей популяции она колеблется от 5 до 7%. Для пациентов первичной медико-санитарной помощи распространенность увеличивается до 10–25% [2], а у лиц с хроническими заболеваниями распространенность широко варьируется в зависимости от заболевания (от 20 до 60%) [3]. Распространенность утомляемости при хронических заболеваниях печени (ХЗП) составляет от 50 до 85% [4]. Астения и утомляемость – это наиболее часто встречающиеся синдромы при ХЗП, которые чаще всего побуждают людей посетить врача [5]. Астения и утомляемость сопровождают аутоиммунные, вирусные и алкогольные гепатиты и циррозы, первичный билиарный холангит, склерозирующий холангит и другие холестатические типы ХЗП. Относительно недавно исследователи установили, что утомляемость также может быть связана с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [6]. Такое отставание в распознавании утомляемости при НАЖБП/НАСГ, по мнению авторов, отчасти объясняется тем, что НАЖБП/НАСГ только недавно были описаны как клинические заболевания и считаются «тихими» с низким уровнем симптомов. Кроме того, роль печени в патогенезе утомления недостаточно изучена, и ее часто связывают с другими причинами, такими как вегетативная дисфункция, малоподвижный образ жизни и патологическая дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси [7].

Выделяют периферический и центральный виды астении или утомления. Периферическое утомление является результатом нервно-мышечной дисфункции, происходящей из механизмов нецентральной нервной системы, и обычно клинически проявляется слабостью [8–11]. Этот тип утомления может также включать метаболические изменения в мышцах, такие как усиление ацидоза периферических мышц при физической нагрузке [12]. Хотя изменения в метаболизме мышц выявляются у пациентов с некоторыми ХЗП как периферическое утомление в целом, это имеет значение для пациентов при прогрессирующем заболевании печени, а также циррозе и печеночной недостаточности, которые часто связаны с мышечным катаболизмом и саркопенией [8]. Центральная утомляемость возникает из-за изменений в центральной нервной системе (ЦНС) и определяется как неспособность инициировать и (или) поддерживать концентрацию внимания и физическую активность, требующие самомотивации [8–10]. Центральное утомление возникает в результате изменения нейротрансмиссии в головном мозге [8, 11, 12] и часто тесно связано с другими психоневрологическими жалобами, которые считаются вторичными по отношению к измененной центральной нейротрансмиссии, а именно с депрессией и тревогой [13]. Что является основной причиной нарушения центральной и периферической нейротрансмиссии при заболеваниях печени, рассмотрим далее.

## СИНДРОМ ГИПЕРАММОНИЕМИИ – ПРИЧИНА УТОМЛЯЕМОСТИ И АСТЕНИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Гипераммониемия – это метаболическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем аммиака – азотсодержащего соединения. Нормальный уровень аммиака в организме зависит от возраста. Гипераммониемия может быть результатом различных врожденных и приобретенных состояний, при которых аммиак выступает основным токсином. Гипераммониемия может также возникать как часть заболеваний, которые связаны с другими различными метаболическими нарушениями. Обычно аммиак вырабатывается в толстой и тонкой кишке, откуда он транспортируется в печень, где посредством цикла Кребса – Гензелейта превращается в мочевины. Мочевина – водорастворимое соединение, которое выводится через почки. Уровень аммиака повышается, если печень не может метаболизировать это токсичное соединение в результате ферментативного дефекта или гепатоцеллюлярного повреждения. Уровень аммиака может также повыситься, если портальная кровь попадает в большой круг кровообращения [14, 15]. Гипераммониемия у взрослых связана в 90% случаев с серьезным заболеванием печени. Однако эту метаболическую аномалию можно увидеть при многих других

<sup>1</sup> Астенический синдром: мифы и реальность. Режим доступа: [http://www.chelsma.ru/files/misc/astenicheskii\\_sindrom\(1\).pdf](http://www.chelsma.ru/files/misc/astenicheskii_sindrom(1).pdf); Российское общество психиатров. Астения. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/education/slide/112>.

заболеваниях, которые необходимо выявлять. Аммиак является сильнодействующим нейротоксином, его повышенные уровни в крови могут вызывать неврологические признаки и симптомы, которые могут быть острыми или хроническими в зависимости от основной патологии. Гипераммониемию следует распознать на ранней стадии и немедленно начать лечение, чтобы предотвратить развитие опасных для жизни осложнений, таких как отек головного мозга и кома. Стратегии лечения различаются в зависимости от этиологии.

Развитие печеночной энцефалопатии (ПЭ) непредсказуемо и часто требует госпитализации в реанимационное отделение [16, 17]. Прогноз для этих пациентов плохой, если нет возможности трансплантации печени: годовая выживаемость обычно не превышает 40% [18, 19]. Кроме того, минимальная ПЭ связана со значительным влиянием на качество жизни и повышенным риском развития явной ПЭ, госпитализации и смерти. Несмотря на прогресс в понимании ПЭ и разработку новых методов лечения, последние данные указывают на то, что она по-прежнему является основной причиной повторной госпитализации и смертности при ХЗП [19].

Из всех кандидатов в нейротоксины, которые были изучены за последнее столетие для объяснения нейропсихиатрического фенотипа у пациентов с заболеваниями печени, аммиак исследовался и обсуждался наиболее широко. Самая первая публикация о связи между аммиаком и ПЭ вышла почти сто лет назад (1922), когда была обнаружена причинно-следственная связь между аммиаком и мясной интоксикацией у собак с портокавальным шунтом [20]. Позже (в 1954) о значении портально-системного шунтирования при циррозе в патогенезе ПЭ сообщили S. Sherlock et al. [21]. Они измерили уровни аммиака в периферической и печеночной венозной крови у пациентов с ХЗП после перорального приема хлорида аммония и показали, что аммиак может попадать в системный кровоток через кишечник, проходя через цирротическую печень и (или) обходя ее через портально-системные коллатерали. Потому это было определено термином «портально-системная ПЭ». Этот циркулирующий аммиак способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, где он вызывает каскад пагубных воздействий на мозг [22]. Когда аммиак достигает мозга, его метаболизм в основном зависит от синтеза глутамина, который находится почти исключительно в астроцитах [23, 24]. В физиологических состояниях глутаминсинтетаза (GS) действует со своей максимальной скоростью, тем самым эффективно превращая аммиак в глутамин. Однако в условиях гипераммониемии мозг становится менее эффективным в удалении аммиака из-за недостаточной активации GS и отсутствия альтернативного пути его удаления [25]. Концентрация глутамина заметно увеличена в головном мозге животных и пациентов с ПЭ [26, 27]. Было высказано предположение, что аммиак является одним из факторов ингибирования метаболизма глутамина [28]. Повышенный уровень цитозольного глутамина создает осмотический градиент и тем самым способствует характерным морфоло-

гическим изменениям и небольшому набуханию астроцитов при хронической гипераммониемии, известной как астроцитоз Альцгеймера II типа [29]. Аммиак увеличивает транспорт ароматической аминокислоты триптофана через гематоэнцефалический барьер. Возникающее в результате повышенное содержание серотонина в головном мозге является причиной анорексии, нарушения циркадных ритмов, которые обычно наблюдаются при хронической гипераммониемии.

Кроме того, изменения при гипераммониемии связаны с экспрессией ключевых белков астроцитов (глиальный фибриллярный кислый белок – БФК) [30, 31] и бензодиазепиновых рецепторов периферического типа [32, 33], что способствует изменению морфологии астроцитов и их дисфункции. Помимо отека головного мозга различной степени и дисфункции астроцитов, ПЭ при ХЗП, по-видимому, характеризуется глобальным (индуцированным аммиаком) угнетением функции ЦНС. Причины этого:

- 1) увеличение ингибирующей нейротрансмиссии (в основном посредством влияния нейромедиаторов системы глутамата) [34];
- 2) снижение БФК [35];
- 3) снижение потребления кислорода и оксигенации мозга [36, 37];
- 4) снижение церебрального энергетического обмена [38].

Все эти факторы, по-видимому, тесно взаимосвязаны, и визуализирующие исследования у пациентов с циррозом и хронической гипераммониемией показывают аналогичные закономерности перераспределения скорости церебрального метаболизма глюкозы, характеризующиеся уменьшением корковой и увеличением определенных подкорковых областей [39], в которых наблюдается подавление метаболизма и нейротрансмиссии, индуцированное аммиаком [40]. Связь между ПЭ и нарушением энергетического обмена была впервые предложена в 1955 г. [41]. Исследования показали, что основные процессы, такие как гликолиз, цикл трикарбоновых кислот (ТК) [42] и цепь переноса электронов (ЕТС) [43], серьезно страдают от аммиака. Повышенная скорость гликолиза является хорошо известным феноменом при ПЭ и гипераммониемии.

Недавно открытая область изучения патогенеза ПЭ – клеточное старение астроцитов, вызванное аммиаком. Было описано, что посредством зависимости от синтеза глутамина аммиак может индуцировать старение активных форм кислорода (ROS), активацию белка p53 и ингибиторов клеточного цикла (p21 и GADD45a) [44]. Другое исследование описывает роль гемоксигеназы-1 в индуцированном аммиаком ингибировании пролиферации астроцитов в культурах [45]. Хотя в настоящее время окончательно не изучено, играет ли старение астроцитов роль в развитии когнитивных нарушений при ПЭ, но доказано, что когнитивная дисфункция у всех пациентов, перенесших острый эпизод ПЭ, исчезает не полностью и даже может сохраняться после трансплантации печени.

Все больше данных указывают на тот факт, что гипераммониемия и системное воспаление не являются двумя отдельными механизмами, определяющими тяжесть ПЭ, они работают синергетически, делая мозг более восприимчивым к их взаимному воздействию. Этот синергизм позже был подтвержден на животных моделях ХЗЛ, показав, что введение токсина (липополисахаридов – ЛПС) приводит к гипераммониемии, отеку мозга и коме [46, 47]. С другой стороны, было показано, что снижение уровня аммиака в крови защищает мозг от последующего дозирования ЛПС, предполагая, что не только воспаление делает мозг более восприимчивым к воздействию аммиака, но и наоборот [48]. Кроме того, сама по себе гипераммониемия может напрямую вызывать активацию микроглии и нейровоспаление и, по-видимому, играет роль в иммуносупрессии [49, 50]. Индукция гипераммониемии у крыс связана с нарушением фагоцитарной активности нейтрофилов, что способствует развитию системного воспаления и различных инфекций [51].

Таким образом, гипераммониемия приводит к повреждению и дисфункции нервных клеток, изменениям микроглии, нейровоспалению, которые, в свою очередь, определяют синдром ПЭ различной степени тяжести. Клинически в зависимости от тяжести этот синдром характеризуется когнитивными и моторными нарушениями, выраженной астенизацией, утомляемостью, нарушением циркадных ритмов, психическими нарушениями и т. п. При диагностике ПЭ используют различные психометрические тесты, в т. ч. тест связи чисел и др. Из инструментальных методов применяют электроэнцефалографию или нейрофизиологический тест на критическую частоту мерцания, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию мозга. Все эти методики имеют высокую чувствительность, но не специфичность.

Долгое время в литературе отсутствовали какие-либо данные по измерению уровня аммониемии. Часто встречались комментарии авторов, что клиническая ценность измерений аммиака на сегодняшний день все еще неясна, поскольку уровни в плазме не всегда коррелируют с тяжестью и исходом [52] и в разных клинических ситуациях действие аммиака на мозг может быть разным. Влияющими на эту ситуацию факторами могут быть такие особенности цирроза, как воспаление, недоедание, уровень натрия, саркопения, сопутствующие заболевания, почечная дисфункция/недостаточность и желудочно-кишечное кровотечение (высокая кишечная белковая нагрузка). A. Potnis et al. оценили распространенность ПЭ у американских пациентов при циррозе печени и получили следующие данные: в 2018 г. 536 856 взрослых американцев имели диагноз цирроза (распространенность 0,21%), ПЭ была выявлена у 201 858 пациентов с циррозом печени, повышение уровня сывороточного аммиака > 21  $\mu\text{моль/л}$  (принят авторами за верхнюю границу нормы) было выявлено приблизительно у 196 000 пациентов. Наличие аммиака на уровне > 21  $\mu\text{моль/л}$  было примерно у 97% выборки пациентов с циррозом и ПЭ, что достоверно согласуется с ролью аммиака в этиологии ПЭ [53].

Гипераммониемия нередко наблюдается уже на доцирротическом этапе ХЗП [54]. Иногда она вообще не связана с печеночной патологией. Ряд синдромов с гипераммониемией в педиатрической практике обусловлены дефектами ферментов орнитинового цикла. Во взрослой практике частичный дефицит ферментов проявляется только во время тяжелых состояний, таких как послеродовой стресс, парентеральное питание с высоким потреблением азота, трансплантация сердца и легких, острая кишечная инфекция, синдром короткой кишки и желудочно-кишечные кровотечения [55, 56]. Нецирротическую гипераммониемию этиологически можно подразделить на несколько групп [57]:

1) инфекции мочевинообразующими агентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, дифтерия, *Mycobacterium genavense*, простой герпес [58];

2) гематологические и онкологические заболевания: множественная миелома, химиотерапия при остром лейкозе, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил [59];

3) трансплантация органов;

4) белковая нагрузка и увеличение белкового катаболизма: тяжелые физические упражнения или травмы, общее парентеральное питание, судороги, голод, депривация сна и отдыха, желудочно-кишечные кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия.

Нарушения выделения аммиака:

1) портосистемные шунты, в т. ч. врожденные внутрипеченочные и внепеченочные;

2) уретросигмоидостомия;

3) лекарственные препараты: глицин, вальпроевая кислота, карбамазепин, рибавирин, салицилаты, сульфадиазин, пириметамин.

4) врожденные нарушения метаболизма: в орнитинном цикле, в метаболизме пирувата, дефекты  $\beta$ -окисления жирных кислот и органических кислот, [54].

## ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМИИ

Фармакотерапия для лечения ПЭ изначально была традиционно нацелена на кишечник. Двумя основными видами лечения в текущей рутинной клинической практике являются неабсорбируемые дисахариды (например, лактулоза), топический кишечный антибиотик рифаксимин или другие кишечные антибактериальные средства (метронидазол, неомицин и др.) и набор аминокислот (естественный метаболит) L-орнитин-L-аспартат (LOLA). Пробиотики хорошо переносятся, естественны и безопасны и подходят для длительного лечения ПЭ [60]. Пробиотики могут улучшить параметры барьера слизистой оболочки кишечника, что, возможно, способствует снижению уровня аммиака и улучшению когнитивных функций. J.S. Vajaj et al. продемонстрировали значительную частоту уменьшения ПЭ и отличную приверженность у пациентов с циррозом после приема пробиотического йогурта с потенциалом долгосрочного его применения [61]. Еще один новый подход к восстановлению дисбактериоза кишечника – это трансплантация фекальной

микробиоты. В доклинических исследованиях было доказано, что трансплантация фекальной микробиоты может эффективно снизить уровень аммиака [62, 63]. В России данный метод для лечения ПЭ в настоящий момент не применяется.

LOLA представляет собой смесь двух эндогенных аминокислот – L-орнитина и L-аспартата. LOLA можно вводить перорально или парентерально. Преимущества LOLA для снижения уровня аммиака в крови и, следовательно, для лечения ПЭ известны уже 50 лет. За это время были проведены многочисленные рандомизированные клинические испытания и связанные с ними метаанализы для установления эффективности LOLA в лечении ПЭ при циррозе [64]. LOLA обеспечивает важные субстраты как для уреагенолиза, так и для синтеза глутамина. Синтез мочевины – необратимый, специфичный для печени процесс, локализованный в основном в перипортальных гепатоцитах [65]. L-орнитин стимулирует выработку фермента карбамоилфосфатсинтетазы, необходимого для данного процесса. L-орнитин, который также является активатором орнитинкарбамоилтрансферазы и субстратом синтеза мочевины, почти полностью участвует в активации цикла мочевины, ведущего к детоксикации аммиака, особенно в условиях нарушения активности ферментов цикла мочевины, как у пациентов с циррозом [66, 67].

Влияние LOLA на синтез и распад мышечного белка, а также на обмен и включение лейцина в мышцы было исследовано с использованием методов стабильных изотопов у пациентов с циррозом, гипераммониемией и саркопенией [68, 69]. Однократная инфузия LOLA 5 г/ч была неэффективной, но инфузии в течение 7 дней восстановили чувствительность мышечного метаболизма к белковому питанию, а катаболизм белка ингибировался повторными инфузиями. Результаты исследования, в котором снижение уровня аммиака в крови на фоне применения комбинации LOLA и антибиотика рифаксимины привело к восстановлению протеостаза скелетных мышц у крыс с шунтированием портакавала, привели к предположению, что стратегии снижения уровня аммиака с использованием LOLA могут обратить вспять саркопению при циррозе [70].

Сообщения о нормализации уровня ферментов печени, билирубина и протромбинового времени, а также об улучшении показателей по шкалам Чайлда – Тюркотта – Пью (Child – Turcotte – Pugh) и MELD (Model for end stage liver disease – модель (шкала) для оценки терминальных стадий заболевания печени) продолжают появляться в литературе, представляющей исследования эффектов LOLA у пациентов с циррозом печени [71]. В большинстве случаев улучшение маркеров функции печени сопровождалось уменьшением гипераммониемии и ПЭ. Было предложено два основных механизма для объяснения гепатопротекторного действия LOLA при ХЗП. Эти механизмы включают антиоксидантные свойства глутатиона, синтезируемого из L-орнитина посредством трансаминирования в глутамат [72], а также повышенный синтез оксида азота из-за увеличения производства L-аргинина из L-орнитина через элементы цикла мочеви-

ны. Предыдущие исследования у пациентов с циррозом [73], а также работы на экспериментальной модели хронической печеночной недостаточности [74] подтверждают, что введение LOLA действительно приводит к накоплению L-глутамата и L-аргинина. Поскольку L-аргинин является облигатным субстратом для NO-синтазы (NOS), можно ожидать, что увеличение его доступности приведет к увеличению NOS с последующим увеличением микроперфузии печени [75].

Доказательная база эффективности LOLA для снижения уровня аммиака в крови и лечения ПЭ при циррозе печени очень серьезная. Кокрейновская гепатобилиарная группа в 2018 г. проанализировала более 150 исследований с применением LOLA при различных стадиях ПЭ: от минимальной до клинически выраженной [76]. Выводы данного анализа подтвердили, что LOLA снижает уровень аммиака в крови и таким образом «может оказывать благотворное влияние на людей с ПЭ или помогать им оставаться ее развитие» [76].

Таким образом, гипераммониемия в большинстве случаев прямо или косвенно определяет наличие астении, утомляемости и других психовегетативных синдромов у пациентов с заболеваниями печени. А препараты, применяемые при ПЭ, – антибактериальные кишечные агенты, лактулоза, пробиотики и LOLA. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» также в серьезной доказательной форме озвучил эти выводы [77].

При этом в российской версии аннотации к препарату Адеметионин год назад появилось новые показания: повышенная утомляемость при ХЗП и энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.)<sup>2</sup>. В инструкции в разделе «Противопоказания» написано: генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и (или) вызывающие гомоцистинурию и (или) гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина B<sub>12</sub>).

Общеизвестно, что при алкоголизме очень часто диагностируются гипергомоцистеинемия и B<sub>12</sub>-дефицитная анемия. Об этом достаточно много написано в литературе [78–81]. Например, A. Gibson et al. продемонстрировали, что даже 2 нед. умеренного потребления алкоголя (красного вина или водки) приводит к повышению гомоцистеина и снижению фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub> [82]. Воздействие сочетания гипергомоцистеинемии и алкоголя вызывает повреждения мозга, сосудов, когнитивные нарушения и неврологические осложнения, которые могут привести к серьезным цереброваскулярным заболеваниям, таким как инсульт или деменция [83]. Вероятно, прежде, чем назначать Адеметионин при алкогольных поражениях печени, нужно исследовать уровень витамина B<sub>12</sub>, а также метиониновый обмен, в т. ч. и уровень гомоцистеина.

Во многих нероссийских инструкциях по применению Адеметионина, в т. ч. и итальянских (Италия – родина Адеметионина) в разделе «Меры предосторожности»

<sup>2</sup> Адеметионин (Adamethioninum). Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1785.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1785.htm); Гептрал® (Heptral®). Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_965.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_965.htm).

обязательно написано, что «у пациентов с прецирротическим и цирротическим состояниями или гипераммониемией после перорального приема Адеметионина следует контролировать уровень аммиака»<sup>3</sup>. Фактически на фоне приема Адеметионина существует риск усиления гипераммониемии, что может усугубить ПЭ, привести к астении, утомляемости и другим нейropsychическим расстройствам, являющимся признаками ПЭ. В российской инструкции Адеметионина написано: «Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. При цирротических и прецирротических состояниях на фоне гиперазотемии следует тщательно контролировать уровень азота в крови»<sup>4</sup>. Но ведь аммиак и мочевина с креатинином не синонимы, это разные показатели белкового обмена. Даже начинающий гастроэнтеролог знает, что на фоне лечения L-орнитином-L-аспаратом при уменьшении уровня аммиака в крови повышается мочевина и наблюдается положительная нейropsychическая динамика у пациентов с ХЗП и ПЭ. Кстати, в тех европейских странах, где Адеметионин зарегистрирован как лекарственный препарат, в инструкции в разделе «Показания» прописано только одно – депрессивные синдромы<sup>5</sup>.

Адеметионин, участвуя в метаболизме серотонина, повышает его уровень, чем определяется его хороший антидепрессивный эффект. Но при ПЭ уровень серотонина повышен за счет нарушений, описанных ранее в ста-

ть, и вызывает анорексию и другие осложнения ПЭ. Из приведенного выше следует, что при астении и утомлении на фоне заболеваний печени нужно прежде, чем назначать Адеметионин, обязательно исследовать уровень аммиака, гомоцистеина, витамина В<sub>12</sub>. Желательно российскую инструкцию адеметионина привести в единобразии с зарубежными инструкциями, особенно с итальянской инструкцией препарата Самур (оригинальный Адеметионин).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, именно LOLA (смесь заменимых аминокислот L-орнитина и L-аспартата в соотношении 1 : 1) эффективен при астении и утомляемости для снижения уровня гипераммониемии с помощью множества хорошо изученных механизмов, которые включают оптимизацию метаболических путей (мочевина и синтез глутамина), и ответственен за печеночный катаболизм аммиака по остаточным перипортальным и перивенозным гепатоцитам при ХЗП. LOLA также обладает потенциальными гепатозащитными свойствами, включающими выработку антиоксиданта глутатиона и оксида азота, приводит к улучшению микроциркуляции в печени. Кроме того, LOLA предотвращает развитие саркопении при циррозе печени, приводя к улучшению утилизации аммиака скелетными мышцами. Сегодня в России зарегистрирован и широко применяется в лечении гипераммониемии оригинальный препарат LOLA Геп-Мерц (Непа-Мерц 3000, «Мерц Фармасьютикалз ГмБХ», Германия).

Поступила / Received 09.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2021

Принята в печать / Accepted 22.10.2021

<sup>3</sup> Samyr intramuscolo ev 5f 400 mg+5f 5ml mylan Italia Srl. Available at: <https://www.fogliettoillustrativo.net/bugiardino/samyr-im-ev-5fl-400mg5f-5ml-022865176>; Heparal Ademetionine. Available at: <https://www.mims.com/malaysia/drug/info/hepral?type=full>; Гепаметионин (Hepametion). Режим доступа: <https://compendium.com.ua/info/281119/гепаметионин>.  
<sup>4</sup> Адеметионин (Adamethioninum). Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1785.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1785.htm).  
<sup>5</sup> Samyr intramuscolo ev 5f 400 mg+5f 5ml mylan Italia Srl. Available at: <https://www.fogliettoillustrativo.net/bugiardino/samyr-im-ev-5fl-400mg5f-5ml-022865176>.

## Список литературы

1. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;(1):40–45. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/astenicheskiy\\_sindrom\\_problemy\\_dagnostiki\\_i\\_terapii.html](https://umedp.ru/articles/astenicheskiy_sindrom_problemy_dagnostiki_i_terapii.html).
2. Bates D.W., Schmitt W., Buchwald D., Ware N.C., Lee J., Thoyer E. et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med*. 1993;153(24):2759–2765. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410240067007>.
3. Swain M.G. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99(1):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10887052/>.
4. Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181–188. <https://doi.org/10.1155/2006/624832>.
5. Gerber L.H., Weinstein A.A., Mehta R., Younossi Z.M. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3669–3683. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3669>.
6. Newton J.L. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):214–219. <https://doi.org/10.1159/000282089>.
7. Swain M.G., Jones D.E.J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019;39(1):6–19. <https://doi.org/10.1111/liv.13919>.
8. Chiang D.J., McCullough A.J. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):157–163. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.006>.
9. Patidar K.R., Bajaj J.S. Tired of Hepatitis B? *Dig Dis Sci*. 2016;61(4):953–954. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4067-8>.
10. Austin P.W., Gerber L., Karrar A.K. Fatigue in chronic liver disease: exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int*. 2015;35(5):1489–1491. <https://doi.org/10.1111/liv.12784>.
11. Stinton L., Swain M.G. Fatigue in cirrhosis: is transplant the answer? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):103–105. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.036>.
12. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;35:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.009>.
13. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain inflammation axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G749–G761. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00184.2011>.
14. Upadhyay R., Bleck T.P., Busl K.M. Hyperammonemia: What Urea-lylly Need to Know: Case Report of Severe Noncirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy and Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2016;8512721. <https://doi.org/10.1155/2016/8512721>.
15. Olde Damink S.W., Jalan R., Dejong C.H. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):169–181. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9122-5>.
16. D'Amico G., Morabito A., Pagliaro L., Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):468–475. <https://doi.org/10.1007/BF01320309>.
17. Bajaj J.S., Reddy K.R., Tandon P., Wong F., Kamath P.S., Garcia-Tsao G. et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(1):200–208. <https://doi.org/10.1002/hep.28414>.
18. Cordoba J., Ventura-Cots M., Simón-Talero M., Amorós A., Pavesi M., Vilstrup H. et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. 2014;60(2):275–281. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.004>.
19. Romero-Gómez M., Montagnese S., Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic

- liver failure. *J Hepatol.* 2015;62(2):437–447. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.005>.
20. Matthews S.A. Ammonia, a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. *Am J Physiol.* 1922;59:459–460.
  21. Sherlock S., Summerskill W.H., White L.P., Phear E.A. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. *Lancet.* 1954;267(6836):454–457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)91874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)91874-7).
  22. Bosoi C.R., Rose C.F. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):95–102. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9112-7>.
  23. Martinez-Hernandez A., Bell K.P., Norenberg M.D. Glutamine synthetase: glial localization in brain. *Science.* 1977;195(4284):1356–1358. <https://doi.org/10.1126/science.14400>.
  24. Norenberg M.D., Martinez-Hernandez A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res.* 1979;161(2):303–310. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90071-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90071-4).
  25. Cooper A.J., Mora S.N., Cruz N.F., Gelbard A.S. Cerebral ammonia metabolism in hyperammonemic rats. *J Neurochem.* 1985;44(6):1716–1723. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb07159.x>.
  26. Lavoie J., Giguère J.F., Layrargues G.P., Butterworth R.F. Amino acid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Neurochem.* 1987;49(3):692–697. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb00949.x>.
  27. Cooper A.J., Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev.* 1987;67(2):440–519. <https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.2.440>.
  28. Matheson D.F., van den Berg C.J. Ammonia and brain glutamine: inhibition of glutamine degradation by ammonia. *Biochem Soc Trans.* 1975;3(4):525–528. <https://doi.org/10.1042/bst0030525>.
  29. Norenberg M.D. The Astrocyte in Liver Disease. *Adv Cell Neurobiol.* 1981;2:303–352. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-008302-2.50013-4>.
  30. Bélanger M., Desjardins P., Chatauret N., Butterworth R.F. Loss of expression of glial fibrillary acidic protein in acute hyperammonemia. *Neurochem Int.* 2002;41(2–3):155–160. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(02\)00037-2](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(02)00037-2).
  31. Neary J.T., Whittemore S.R., Zhu Q., Norenberg M.D. Destabilization of glial fibrillary acidic protein mRNA in astrocytes by ammonia and protection by extracellular ATP. *J Neurochem.* 1994;63(6):2021–2027. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63062021.x>.
  32. Desjardins P., Bandeira P., Raghavendra Rao V.L., Ledoux S., Butterworth R.F. Increased expression of the peripheral-type benzodiazepine receptor-isoquinoline carboxamide binding protein mRNA in brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1997;758(1–2):255–258. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00339-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00339-9).
  33. Giguère J.F., Hamel E., Butterworth R.F. Increased densities of binding sites for the 'peripheral-type' benzodiazepine receptor ligand [<sup>3</sup>H]PK 11195 in rat brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1992;585(1–2):295–8. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91222-z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91222-z).
  34. Hermenegildo C., Montoliu C., Llansola M., Muñoz M.D., Gaztelu J.M., Miñana M.D., Felipo V. Chronic hyperammonemia impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in cerebellar neurons in culture and in the rat in vivo. *Eur J Neurosci.* 1998;10(10):3201–3209. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00329.x>.
  35. James I.M., Garassini M. Effect of lactulose on cerebral metabolism in patients with chronic portosystemic encephalopathy. *Gut.* 1971;12(9):702–704. <https://doi.org/10.1136/gut.12.9.702>.
  36. Iversen P., Sørensen M., Bak L.K., Waagepetersen H.S., Vafaee M.S., Borghammer P. et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2009;136(3):863–871. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.057>.
  37. Dam G., Keiding S., Munk O.L., Ott P., Vilstrup H., Bak L.K. et al. Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake. *Hepatology.* 2013;57(1):258–265. <https://doi.org/10.1002/hep.25995>.
  38. McCandless D.W., Schenker S. Effect of acute ammonia intoxication on energy stores in the cerebral reticular activating system. *Exp Brain Res.* 1981;44(3):325–330. <https://doi.org/10.1007/BF00236570>.
  39. Lockwood A.H., Murphy B.W., Donnelly K.Z., Mahl T.C., Perini S. Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1993;18(5):1061–1068. <https://doi.org/10.1002/hep.1840180508>.
  40. Felipo V., Butterworth R.F. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol.* 2002;67(4):259–279. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00019-9).
  41. Bessman S.P., Bessman A.N. The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J Clin Invest.* 1955;34(4):622–628. <https://doi.org/10.1172/JCI103111>.
  42. Lai J.C., Cooper A.J. Neurotoxicity of ammonia and fatty acids: differential inhibition of mitochondrial dehydrogenases by ammonia and fatty acyl coenzyme A derivatives. *Neurochem Res.* 1991;16(7):795–803. <https://doi.org/10.1007/BF00965689>.
  43. Kosenko E., Felipo V., Montoliu C., Grisolia S., Kaminsky Y. Effects of acute hyperammonemia in vivo on oxidative metabolism in nonsynaptic rat brain mitochondria. *Metab Brain Dis.* 1997;12(1):69–82. <https://doi.org/10.1007/BF02676355>.
  44. Görg B., Karababa A., Shafiqullina A., Bidmon H.J., Häussinger D. Ammonia-induced senescence in cultured rat astrocytes and in human cerebral cortex in hepatic encephalopathy. *Glia.* 2015;63(1):37–50. <https://doi.org/10.1002/glia.22731>.
  45. Görg B., Karababa A., Schütz E., Paluschinski M., Schimpf A., Shafiqullina A. et al. O-GlcNAcylation-dependent upregulation of HO1 triggers ammonia-induced oxidative stress and senescence in hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2019;71(5):930–941. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.020>.
  46. Wright G., Davies N.A., Shawcross D.L., Hodges S.J., Zwillingmann C., Brooks H.F. et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology.* 2007;45(6):1517–1526. <https://doi.org/10.1002/hep.21599>.
  47. Pedersen H.R., Ring-Larsen H., Olsen N.V., Larsen F.S. Hyperammonemia acts synergistically with lipopolysaccharide in inducing changes in cerebral hemodynamics in rats anaesthetised with pentobarbital. *J Hepatol.* 2007;47(2):245–252. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.026>.
  48. Marini J.C., Broussard S.R. Hyperammonemia increases sensitivity to LPS. *Mol Genet Metab.* 2006;88(2):131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.12.015>.
  49. Rodrigo R., Cauli O., Gomez-Pinedo U., Agusti A., Hernandez-Rabaza V., Garcia-Verdugo J.M., Felipo V. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;139(2):675–684. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.040>.
  50. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., Hodges S.J., Davies N.A., Wheeler-Jones C. et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48(4):1202–1212. <https://doi.org/10.1002/hep.22474>.
  51. Kerbert A.J.C., Jalan R. Recent advances in understanding and managing hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *F1000Res.* 2020;9:312. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22183.1>.
  52. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3–4):345–349. <https://doi.org/10.1023/b:mbr.0000043980.74574.eb>.
  53. Potnis A., VanMeter S., Stange J. Prevalence of Hepatic Encephalopathy from a Commercial Medical Claims Database in the United States. *Int J Hepatol.* 2021;8542179. <https://doi.org/10.1155/2021/8542179>.
  54. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. *Медицинский совет.* 2018;(14):34–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-34-42>.
  55. Summar M.L., Barr F., Dawling S., Smith W., Lee B., Singh R.H. et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005;21(4 Suppl):S1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.05.002>.
  56. Panlaqui O.M., Tran K., Johns A., McGill J., White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med.* 2008;34(10):1922–1924. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1217-2>.
  57. Yoshino M., Nishiyori J., Yamashita F., Kumashiro R., Abe H., Tanikawa K. et al. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme.* 1990;43(3):160–168. <https://doi.org/10.1159/000468724>.
  58. Ghatak T., Azim A., Mahindra S., Ahmed A. Can Klebsiella sepsis lead to hyperammonemic encephalopathy with normal liver function? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(3):415–416. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.117079>.
  59. Nott L., Price T.J., Pittman K., Patterson K., Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(9):1702–1711. <https://doi.org/10.1080/10428190701509822>.
  60. Jiang S.M., Jia L., Zhang M.H. Probiotic and lactulose: influence on gastrointestinal flora and pH value in minimal hepatic encephalopathy rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9996–10000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537956/>.
  61. Bajaj J.S., Saeian K., Christensen K.M., Hafeezullah M., Varma R.R., Franco J. et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1707–1715. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01861.x>.
  62. Shen T.C., Albenberg L., Bittinger K., Chehoud C., Chen Y.Y., Judge C.A. et al. Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. *J Clin Invest.* 2015;125(7):2841–2850. <https://doi.org/10.1172/JCI79214>.
  63. Wang W.W., Zhang Y., Huang X.B., You N., Zheng L., Li J. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol.* 2017;23(38):6983–6994. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i38.6983>.
  64. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):301–313. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>.
  65. Häussinger D., Steeb R., Kaiser S., Wettstein M., Stoll B., Gerok W. Nitrogen metabolism in normal and cirrhotic liver. *Adv Exp Med Biol.* 1990;272:47–64. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5826-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5826-8_3).

66. Hadjihambi A., Khetan V., Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1685–1695. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.931372>.
67. Kircheis G., Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs*. 2019;79(1 Suppl):23–29. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1023-2>.
68. Girard G., Butterworth R.F. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase activities in liver, brain, and skeletal muscle. *Dig Dis Sci*. 1992;37(7):1121–1126. <https://doi.org/10.1007/BF01300297>.
69. Desjardins P., Rao K.V., Michalak A., Rose C., Butterworth R.F. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase protein and gene expression in brain, liver and skeletal muscle. *Metab Brain Dis*. 1999;14(4):273–280. <https://doi.org/10.1023/a:1020741226752>.
70. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E., Engelen M.P.K.J., Ten Have G.A.M., Prayson R. et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017;65(6):2045–2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>.
71. Butterworth R.F. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Novel Insights and Translation to the Clinic. *Drugs*. 2019;79(1 Suppl):1–3. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1021-4>.
72. Najmi A.K., Pillai K.K., Pal S.N., Akhtar M., Aqil M., Sharma M. Effect of L-ornithine L-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(6):384–387. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.19126>.
73. Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagmüller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol*. 1993;19(3):424–430. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80553-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80553-7).
74. Rose C., Michalak A., Rao K.V., Quack G., Kircheis G., Butterworth R.F. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology*. 1999;30(3):636–640. <https://doi.org/10.1002/hep.510300311>.
75. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C., Seifalian A.M. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis. *Microvasc Res*. 2005;70(3):129–136. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2005.08.001>.
76. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Glud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012410. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2>.
77. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотнокова Е.Ю., Долгушина А.И. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(12):4–23. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23>.
78. Nanchahal K., Ashton W.D., Wood D.A. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol*. 2000;29(1):57–64. <https://doi.org/10.1093/ije/29.1.57>.
79. Mennen L.I., de Courcy G.P., Guillard J.C., Ducros V., Zarebska M., Bertrais S. et al. Relation between homocysteine concentrations and the consumption of different types of alcoholic beverages: the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(2):334–338. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.2.334>.
80. Halsted C.H., Villanueva J.A., Devlin A.M., Chandler C.J. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl):2367S–2372S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2367S>.
81. Cravo M.L., Glória L.M., Selhub J., Nadeau M.R., Camilo M.E., Resende M.P. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(2):220–224. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.2.220>.
82. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S., Sharpe P.C., Mercer C., Patterson C.C. et al. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers – a randomized, crossover intervention study. *QJM*. 2008;101(11):881–887. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn112>.
83. Kamat P.K., Mallonee C.J., George A.K., Tyagi S.C., Tyagi N. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(12):2474–2481. <https://doi.org/10.1111/acer.13234>.

## References

1. Dyukova G.M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya = Effective Pharmacotherapy, Neurology and Psychiatry*. 2012;(1):40–45. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/astenicheskiy\\_sindrom\\_problemy\\_dagnostiki\\_i\\_terapii.html](https://umedp.ru/articles/astenicheskiy_sindrom_problemy_dagnostiki_i_terapii.html).
2. Bates D.W., Schmitt W., Buchwald D., Ware N.C., Lee J., Thoyer E. et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med*. 1993;153(24):2759–2765. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410240067007>.
3. Swain M.G. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99(1):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10887052/>.
4. Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181–188. <https://doi.org/10.1155/2006/624832>.
5. Gerber L.H., Weinstein A.A., Mehta R., Younossi Z.M. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3669–3683. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3669>.
6. Newton J.L. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):214–219. <https://doi.org/10.1159/000282089>.
7. Swain M.G., Jones D.E.J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019;39(1):6–19. <https://doi.org/10.1111/liv.13919>.
8. Chiang D.J., McCullough A.J. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):157–163. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.006>.
9. Patidar K.R., Bajaj J.S. Tired of Hepatitis B? *Dig Dis Sci*. 2016;61(4):953–954. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4067-8>.
10. Austin P.W., Gerber L., Karrar A.K. Fatigue in chronic liver disease: exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int*. 2015;35(5):1489–1491. <https://doi.org/10.1111/liv.12784>.
11. Stinton L., Swain M.G. Fatigue in cirrhosis: is transplant the answer? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):103–105. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.036>.
12. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;35:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.009>.
13. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain inflammation axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G749–G761. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00184.2011>.
14. Upadhyay R., Bleck T.P., Busl K.M. Hyperammonemia: What Urea-lylly Need to Know: Case Report of Severe Noncirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy and Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2016;8512721. <https://doi.org/10.1155/2016/8512721>.
15. Olde Damink S.W., Jalan R., Dejong C.H. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):169–181. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9122-5>.
16. D'Amico G., Morabito A., Pagliaro L., Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):468–475. <https://doi.org/10.1007/BF01320309>.
17. Bajaj J.S., Reddy K.R., Tandon P., Wong F., Kamath P.S., Garcia-Tsao G. et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(1):200–208. <https://doi.org/10.1002/hep.28414>.
18. Cordoba J., Ventura-Cots M., Simón-Talero M., Amorós À., Pavesi M., Vilstrup H. et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. 2014;60(2):275–281. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.004>.
19. Romero-Gómez M., Montagnese S., Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015;62(2):437–447. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.005>.
20. Matthews S.A. Ammonia, a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. *Am J Physiol*. 1922;59:459–460.
21. Sherlock S., Summerskill W.H., White L.P., Phear E.A. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. *Lancet*. 1954;267(6836):454–457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)91874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)91874-7).
22. Bosoi C.R., Rose C.F. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):95–102. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9112-7>.
23. Martinez-Hernandez A., Bell K.P., Norenberg M.D. Glutamine synthetase: glial localization in brain. *Science*. 1977;195(4284):1356–1358. <https://doi.org/10.1126/science.14400>.
24. Norenberg M.D., Martinez-Hernandez A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res*. 1979;161(2):303–310. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90071-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90071-4).
25. Cooper A.J., Mora S.N., Cruz N.F., Gelbard A.S. Cerebral ammonia metabolism in hyperammonemic rats. *J Neurochem*. 1985;44(6):1716–1723. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb07159.x>.
26. Lavoie J., Giguère J.F., Layrargues G.P., Butterworth R.F. Amino acid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy.

- J Neurochem.* 1987;49(3):692–697. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb00949.x>.
27. Cooper A.J., Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev.* 1987;67(2):440–519. <https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.2.440>.
  28. Matheson D.F., van den Berg C.J. Ammonia and brain glutamine: inhibition of glutamine degradation by ammonia. *Biochem Soc Trans.* 1975;3(4):525–528. <https://doi.org/10.1042/bst0050525>.
  29. Norenberg M.D. The Astrocyte in Liver Disease. *Adv Cell Neurobiol.* 1981;2:303–352. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-008302-2.50013-4>.
  30. Bélanger M., Desjardins P., Chatauret N., Butterworth R.F. Loss of expression of glial fibrillary acidic protein in acute hyperammonemia. *Neurochem Int.* 2002;41(2–3):155–160. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(02\)00037-2](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(02)00037-2).
  31. Neary J.T., Whittemore S.R., Zhu Q., Norenberg M.D. Destabilization of glial fibrillary acidic protein mRNA in astrocytes by ammonia and protection by extracellular ATP. *J Neurochem.* 1994;63(6):2021–2027. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63062021.x>.
  32. Desjardins P., Bandeira P., Raghavendra Rao V.L., Ledoux S., Butterworth R.F. Increased expression of the peripheral-type benzodiazepine receptor-isoquinoline carboxamide binding protein mRNA in brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1997;758(1–2):255–258. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00339-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00339-9).
  33. Giguère J.F., Hamel E., Butterworth R.F. Increased densities of binding sites for the 'peripheral-type' benzodiazepine receptor ligand [<sup>3</sup>H]PK 11195 in rat brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1992;585(1–2):295–8. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91222-z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91222-z).
  34. Hermenegildo C., Montoliu C., Llansola M., Muñoz M.D., Gaztelu J.M., Miñana M.D., Felipe V. Chronic hyperammonemia impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in cerebellar neurons in culture and in the rat in vivo. *Eur J Neurosci.* 1998;10(10):3201–3209. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00329.x>.
  35. James I.M., Garassini M. Effect of lactulose on cerebral metabolism in patients with chronic portosystemic encephalopathy. *Gut.* 1971;12(9):702–704. <https://doi.org/10.1136/gut.12.9.702>.
  36. Iversen P., Sørensen M., Bak L.K., Waagepetersen H.S., Vafaee M.S., Borghammer P. et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2009;136(3):863–871. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.057>.
  37. Dam G., Keiding S., Munk O.L., Ott P., Vilstrup H., Bak L.K. et al. Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake. *Hepatology.* 2013;57(1):258–265. <https://doi.org/10.1002/hep.25995>.
  38. McCandless D.W., Schenker S. Effect of acute ammonia intoxication on energy stores in the cerebral reticular activating system. *Exp Brain Res.* 1981;44(3):325–330. <https://doi.org/10.1007/BF00236570>.
  39. Lockwood A.H., Murphy B.W., Donnelly K.Z., Mahl T.C., Perini S. Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1993;18(5):1061–1068. <https://doi.org/10.1002/hep.1840180508>.
  40. Felipe V., Butterworth R.F. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol.* 2002;67(4):259–279. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00019-9).
  41. Bessman S.P., Bessman A.N. The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J Clin Invest.* 1955;34(4):622–628. <https://doi.org/10.1172/JCI103111>.
  42. Lai J.C., Cooper A.J. Neurotoxicity of ammonia and fatty acids: differential inhibition of mitochondrial dehydrogenases by ammonia and fatty acyl coenzyme A derivatives. *Neurochem Res.* 1991;16(7):795–803. <https://doi.org/10.1007/BF00965689>.
  43. Kosenko E., Felipe V., Montoliu C., Grisolia S., Kaminsky Y. Effects of acute hyperammonemia in vivo on oxidative metabolism in nonsynaptic rat brain mitochondria. *Metab Brain Dis.* 1997;12(1):69–82. <https://doi.org/10.1007/BF02676355>.
  44. Görg B., Karababa A., Shafiqullina A., Bidmon H.J., Häussinger D. Ammonia-induced senescence in cultured rat astrocytes and in human cerebral cortex in hepatic encephalopathy. *Glia.* 2015;63(1):37–50. <https://doi.org/10.1002/glia.22731>.
  45. Görg B., Karababa A., Schütz E., Paluschinski M., Schrimpf A., Shafiqullina A. et al. O-GlcNAcylation-dependent upregulation of HO1 triggers ammonia-induced oxidative stress and senescence in hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2019;71(5):930–941. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.020>.
  46. Wright G., Davies N.A., Shawcross D.L., Hodges S.J., Zwingmann C., Brooks H.F. et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology.* 2007;45(6):1517–1526. <https://doi.org/10.1002/hep.21599>.
  47. Pedersen H.R., Ring-Larsen H., Olsen N.V., Larsen F.S. Hyperammonemia acts synergistically with lipopolysaccharide in inducing changes in cerebral hemodynamics in rats anaesthetised with pentobarbital. *J Hepatol.* 2007;47(2):245–252. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.026>.
  48. Marini J.C., Broussard S.R. Hyperammonemia increases sensitivity to LPS. *Mol Genet Metab.* 2006;88(2):131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.12.013>.
  49. Rodrigo R., Cauti O., Gomez-Pinedo U., Agusti A., Hernandez-Rabaza V., Garcia-Verdugo J.M., Felipe V. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;139(2):675–684. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.040>.
  50. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., Hodges S.J., Davies N.A., Wheeler-Jones C. et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48(4):1202–1212. <https://doi.org/10.1002/hep.22474>.
  51. Kerbert A.J.C., Jalan R. Recent advances in understanding and managing hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *F1000Res.* 2020;9:312. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22183.1>.
  52. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3–4):345–349. <https://doi.org/10.1023/b:mebr.0000043980.74574.eb>.
  53. Potnis A., VanMeter S., Stange J. Prevalence of Hepatic Encephalopathy from a Commercial Medical Claims Database in the United States. *Int J Hepatol.* 2021;8542179. <https://doi.org/10.1155/2021/8542179>.
  54. Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Different types of hyperammonemia in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(14):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-34-42>.
  55. Summar M.L., Barr F., Dawling S., Smith W., Lee B., Singh R.H. et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005;21(4 Suppl):S1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.05.002>.
  56. Panlaku O.M., Tran K., Johns A., McGill J., White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med.* 2008;34(10):1922–1924. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1217-2>.
  57. Yoshino M., Nishiyori J., Yamashita F., Kumashiro R., Abe H., Tanikawa K. et al. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme.* 1990;43(3):160–168. <https://doi.org/10.1159/000468724>.
  58. Ghatak T., Azim A., Mahindra S., Ahmed A. Can Klebsiella sepsis lead to hyperammonemic encephalopathy with normal liver function? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;29(3):415–416. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.117079>.
  59. Nott L., Price T.J., Pittman K., Patterson K., Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(9):1702–1711. <https://doi.org/10.1080/10428190701509822>.
  60. Jiang S.M., Jia L., Zhang M.H. Probiotic and lactulose: influence on gastrointestinal flora and pH value in minimal hepatic encephalopathy rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9996–10000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537956/>.
  61. Bajaj J.S., Saeian K., Christensen K.M., Hafeezullah M., Varma R.R., Franco J. et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1707–1715. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01861.x>.
  62. Shen T.C., Albenberg L., Bittinger K., Chehoud C., Chen Y.Y., Judge C.A. et al. Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. *J Clin Invest.* 2015;125(7):2841–2850. <https://doi.org/10.1172/JCI79214>.
  63. Wang W.W., Zhang Y., Huang X.B., You N., Zheng L., Li J. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol.* 2017;23(38):6983–6994. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i38.6983>.
  64. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):301–313. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>.
  65. Häussinger D., Steeb R., Kaiser S., Wettstein M., Stoll B., Gerok W. Nitrogen metabolism in normal and cirrhotic liver. *Adv Exp Med Biol.* 1990;272:47–64. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5826-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5826-8_3).
  66. Hadjihambi A., Khetan V., Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(12):1685–1695. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.931372>.
  67. Kircheis G., Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs.* 2019;79(1 Suppl):23–29. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1023-2>.
  68. Girard G., Butterworth R.F. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase activities in liver, brain, and skeletal muscle. *Dig Dis Sci.* 1992;37(7):1121–1126. <https://doi.org/10.1007/BF01300297>.
  69. Desjardins P., Rao K.V., Michalak A., Rose C., Butterworth R.F. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase protein and gene expression in brain, liver and skeletal muscle. *Metab Brain Dis.* 1999;14(4):273–280. <https://doi.org/10.1023/a:1020741226752>.
  70. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E., Engelen M.P.K.J., Ten Have G.A.M., Prayson R. et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology.* 2017;65(6):2045–2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>.
  71. Butterworth R.F. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Novel Insights and Translation to

- the Clinic. *Drugs*. 2019;79(1 Suppl.):1–3. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1021-4>.
72. Najmi A.K., Pillai K.K., Pal S.N., Akhtar M., Aqil M., Sharma M. Effect of L-ornithine L-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(6):384–387. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.71926>.
  73. Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagmüller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol*. 1993;19(3):424–430. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80553-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80553-7).
  74. Rose C., Michalak A., Rao K.V., Quack G., Kircheis G., Butterworth R.F. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology*. 1999;30(3):636–640. <https://doi.org/10.1002/hep.510300311>.
  75. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C., Seifalian A.M. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis. *Microvasc Res*. 2005;70(3):129–136. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2005.08.001>.
  76. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012410. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2>.
  77. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I. et al. Russian Consensus "Hyperammonemia in Adults". *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):4–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23>.
  78. Nanchahal K., Ashton W.D., Wood D.A. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol*. 2000;29(1):57–64. <https://doi.org/10.1093/ije/29.1.57>.
  79. Mennen L.I., de Courcy G.P., Guillard J.C., Ducros V., Zarebska M., Bertrais S. et al. Relation between homocysteine concentrations and the consumption of different types of alcoholic beverages: the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(2):334–338. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.2.334>.
  80. Halsted C.H., Villanueva J.A., Devlin A.M., Chandler C.J. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl.):2367S–2372S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2367S>.
  81. Cravo M.L., Glória L.M., Selhub J., Nadeau M.R., Camilo M.E., Resende M.P. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(2):220–224. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.2.220>.
  82. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S., Sharpe P.C., Mercer C., Patterson C.C. et al. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers – a randomized, crossover intervention study. *QJM*. 2008;101(11):881–887. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn112>.
  83. Kamat P.K., Mallonee C.J., George A.K., Tyagi S.C., Tyagi N. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(12):2474–2481. <https://doi.org/10.1111/acer.13234>.

#### Информация об авторах:

**Плотникова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

**Синькова Маргарита Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

**Исаков Леонид Константинович**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

#### Information about the authors:

**Ekaterina Yu. Plotnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

**Margarita N. Sinkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

**Leonid K. Isakov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

# Результаты неинтервенционной наблюдательной программы «Влияние нового КОроНавируса на состояние пациентов с заболеваниями печени и желудочно-кишечного Тракта и влияние препаратов Урсодезоксихолевой кислоты и Ребамипида на течение инфекции COVID-19 (КОНТУР)»

Тихонов И.Н.<sup>1</sup>✉, antihbs@gmail.com, Ивашкин В.Т.<sup>1</sup>, Жаркова М.С.<sup>1</sup>, Маевская М.В.<sup>1</sup>, Колотеева С.Н.<sup>2</sup>, Сарсенбаева А.С.<sup>3</sup>, Ткаченко Л.И.<sup>4</sup>, Аронова О.В.<sup>5</sup>, Цветаева Е.К.<sup>1,6</sup>, Трофимовская Н.И.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

<sup>2</sup> Хабаровская районная больница №24; 680510, Россия, Хабаровский край, с. Тополево, ул. Школьная, д. 8, лит. А

<sup>3</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

<sup>4</sup> Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

<sup>5</sup> Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31

<sup>6</sup> Щёлковская областная больница; 141100, Россия, Московская обл., Щёлково, ул. Парковая, д. 10

<sup>7</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1

## Резюме

**Введение.** Течение и исход инфекции COVID-19 при заболеваниях печени и органов ЖКТ остаются мало изученными. В статью представлена мультицентровая неинтервенционная наблюдательная программа, проведенная Российским обществом по изучению печени.

**Цель исследования** – изучить связь между COVID-19 и поражением печени и органов ЖКТ, оценить влияние терапии препаратами УДХК и ребамипидом на течение и исход COVID-19.

**Материалы и методы.** В исследование включено 460 больных, из них 46% пациентов имеют заболевания ЖКТ и печени. Часть пациентов получали ребамипид и УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела с последующей оценкой клинико-лабораторной картины.

**Результаты.** В исследуемой группе отмечалось более тяжелое поражение легких и течение инфекции. Выделено три фенотипа поражения ЖКТ: диспепсический, диарейный и болевой. Последний чаще встречался у пациентов с заболеваниями ЖКТ. Поражение печени встречалось у 87% пациентов с COVID-19 (из них 44% – с анамнезом заболевания печени). Повышение АЛТ и АСТ чаще регистрировалось у пациентов с ожирением и сахарным диабетом и коррелировало с тяжестью инфекции. Выявлена обратная связь между уровнем альбумина и смертельным исходом, и переводом на ИВЛ. Терапия ребамипидом даже в течение 5 дней приводит к уменьшению диареи и боли в животе ( $p < 0,00001$  и  $p = 0,002$ ), снижению уровня маркеров системного воспаления (СРБ и ферритина,  $p < 0,00001$ ). Применение УДХК приводит к снижению показателей системного воспаления, ферритина, и ассоциировано с достоверным снижением/нормализацией активности АЛТ ( $p < 0,00001$ ).

**Выводы.** У пациентов с заболеваниями ЖКТ и печени COVID-19 протекает тяжелее, симптомы поражения ЖКТ могут преобладать в клинической картине. Тяжесть поражения печени коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом. Ребамипид уменьшает диарею и боль в животе. УДХК предупреждает или уменьшает поражение печени при COVID-19. Оба препарата приводят к снижению уровня маркеров системного воспаления.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, желудочно-кишечный тракт, печень, альбумин, ребамипид, урсодезоксихолевая кислота

**Благодарности.** Заказчиком и спонсором исследования выступило ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС Маркетинг» по поручению компании "PRO.MED.CS Praha a.s.".

**Для цитирования:** Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Колотеева С.Н., Сарсенбаева А.С., Ткаченко Л.И., Аронова О.В., Цветаева Е.К., Трофимовская Н.И. Результаты неинтервенционной наблюдательной программы «Влияние нового КОроНавируса на состояние пациентов с заболеваниями печени и желудочно-кишечного Тракта и влияние препаратов Урсодезоксихолевой кислоты и Ребамипида на течение инфекции COVID-19 (КОНТУР)». *Медицинский совет.* 2021;(21-1):106–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Results of the non-interventional observational program: Influence of Novel COroNavirus on the condition of patients with liver and gastrointestinal Tract diseases and the effect of Ursodeoxycholic acid drugs and Rebamipide on the course of COVID-19 infection (CONTUR)

Igor N. Tikhonov<sup>1</sup>✉, antihbs@gmail.com, Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1</sup>, Marina V. Maevskaya<sup>1</sup>, Svetlana N. Koloteeva<sup>2</sup>, Aiman S. Sarsenbaeva<sup>3</sup>, Larisa I. Tkachenko<sup>4</sup>, Olga V. Aronova<sup>5</sup>, Ekaterina K. Tsvetaeva<sup>1,6</sup>, Natalia I. Trofimovskaya<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Khabarovsk Regional Hospital No. 24; 8, letter A, School St., Topolevo, Khabarovsk Region, 680510, Russia

<sup>3</sup> South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

<sup>4</sup> Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

<sup>5</sup> Outpatient Clinic No. 3, Administrative Department of the President of the Russian Federation; 31, Grokholsky Lane, Moscow, 129090, Russia

<sup>6</sup> Shchelkovo Regional Hospital; 10, Parkovaya St., Shchelkovo, Moscow Region, 141100, Russia

<sup>7</sup> Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

## Abstract

**Intriduction.** The course and outcome of COVID-19 infection in patients with liver and gastrointestinal tract diseases remain poorly understood. The article presents a multicenter non-interventional observational program conducted by the Russian Society for the Study of the Liver.

**Aim.** To study the relationship between COVID-19 and injuries of gastrointestinal tract and liver, to assess the effect of therapy with UDCA and Rebamipide on the course and outcome of COVID-19 infection.

**Materials and methods.** 460 patients were enrolled in the study, of which 46% were patients with gastrointestinal and liver diseases. Some patients received Rebamipide and UDCA at a dose of 15 mg/kg body weight, followed by assessment of the clinical and laboratory parameters.

**Results.** In the study group, more severe lung injury and the course of infection were observed. The investigators detected three phenotypes of gastrointestinal tract injury: dyspeptic, diarrheal and painful. The latter was more common in patients with gastrointestinal diseases. Liver injury occurred in 87% of patients with COVID-19 (of which 44% had a history of liver disease). Increased ALT and AST were more often recorded in patients with obesity and diabetes mellitus and correlated with the severity of the infection. An inverse relationship was found between the albumin level and death and transfer to mechanical ventilation. At least 5-day Rebamipide therapy leads to reduction of diarrhea and abdominal pain ( $p < 0.00001$  and  $p = 0.002$ ), decrease in the levels of systemic inflammatory markers (CRP and ferritin,  $p < 0.00001$ ). The use of UDCA leads to a decrease of the systemic inflammation markers: ferritin and is associated with a significant decrease/normalization of ALT levels ( $p < 0.00001$ ).

**Conclusions.** In patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver, COVID-19 develops in a more severe form and symptoms of gastrointestinal tract injury may prevail in the clinical picture. The severity of liver injury correlates with the severity of COVID-19 and a poor prognosis. Rebamipide reduces diarrhea and abdominal pain. UDCA prevents or reduces liver injury in COVID-19 infection. Both drugs reduce the level of systemic inflammation markers.

**Keywords:** coronavirus, COVID-19, gastrointestinal tract, liver, albumin, rebamipide, ursodeoxycholic acid

**Acknowledgments.** The study was commissioned and sponsored by PRO.MED.CS Marketing CJSC on behalf of PRO.MED.CS Praha a.s.

**For citation:** Tikhonov I.N., Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Koloteeva S.N., Sarsenbaeva A.S., Tkachenko L.I., Aronova O.V., Tsvetaeva E.K., Trofimovskaya N.I. Results of the non-interventional observational program: Influence of Novel COroNavirus on the condition of patients with liver and gastrointestinal Tract diseases and the effect of Ursodeoxycholic acid drugs and Rebamipide on the course of COVID-19 infection (CONTUR). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):106–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что новая коронавирусная инфекция представляет собой системное заболевание, вовлекающее в патологический процесс практически все органы и системы, в т. ч. желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и печень. У части пациентов симптомы поражения ЖКТ (анорексия, тошнота и рвота, боль в животе, метеоризм и диарея)

могут быть первыми симптомами заболевания или же могут преобладать в клинической картине. По данным разных авторов, частота этих симптомов варьируется от 16% до 61,3% и чаще встречается при тяжелом течении COVID-19. Лечение COVID-19 остается главной проблемой: большинство препаратов и схем лечения не доказали свою эффективность, а часть из них, наоборот, ввиду развития нежелательных явлений ухудшали прогноз пациентов и клиниче-

ские исходы. Единый терапевтический подход в мировом научном сообществе до сих пор не разработан [1–7].

Частота поражения печени, о которой судят по отклонениям в традиционно используемых тестах (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин, альбумин, ПИ и МНО), по данным разных авторов, варьируется от 14,8% до 53% (среди умерших – до 78%). В тяжелых случаях наблюдается высокая активность АСТ (более 5 от верхней границы нормы) и низкий уровень альбумина [8, 9]. Обсуждается связь между тяжестью течения инфекционного заболевания и уровнем сывороточных трансаминаз и альбумина, однако каков именно механизм повреждения печени при новой коронавирусной инфекции, до сих пор не вполне ясно [10–13].

Важным в прикладном значении служит выделение групп риска по более неблагоприятному течению новой коронавирусной инфекции (потребность в интенсивной терапии и респираторной поддержке, летальный исход, постковидный синдром, усугубление или дебют нового заболевания печени и органов ЖКТ) и, таким образом, определение показателей для госпитализации и интенсивной терапии [14].

Ряд исследователей считает, что важную роль в развитии поражения легких и системных симптомов COVID-19 играют нарушения в т. н. оси «легкие-кишечник» [15–19]. Одним из факторов, приводящих к патологическим изменениям в этой оси, служит нарушенная проницаемость кишечника. Известно, что ребамипид способен улучшать и восстанавливать барьерную функцию кишечника, что создает предпосылки для применения препарата при COVID-19.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), как известно, оказывает гепатопротективный эффект и используется в лечении острого повреждения печени и многих ее хронических заболеваний. Коль скоро поражение печени встречается при коронавирусной инфекции, следует оценить эффективность применения УДХК у пациентов с COVID-19 [20, 21].

**Цели** настоящей наблюдательной программы:

- изучить связь между COVID-19 и вовлечением в патологический процесс печени и желудочно-кишечного тракта;
- оценить влияние терапии УДХК на поражение печени при COVID-19, течение самой инфекции и ее исходы;
- оценить влияние ребамипида на поражение ЖКТ при COVID-19, течение самой инфекции и ее исходы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось как многоцентровая неинтервенционная наблюдательная программа. В программу были включены пациенты, удовлетворявшие следующим критериям:

- женщины и мужчины в возрасте от 20 до 75 лет в произвольной гендерной и демографической пропорции с вирусными заболеваниями «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов – U07.1», «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны) – U07.2»;

- указанные пациенты до инфицирования страдали хроническим заболеванием печени/желудочно-кишечного тракта и принимали по этому поводу УДХК и/или ребамипид;

- у пациентов отмечались отклонения в печеночных тестах, и потому им была назначена УДХК;

- у пациентов имелись симптомы поражения ЖКТ и тяжелые проявления коронавирусной инфекции, и им был назначен ребамипид (см. ниже);

- подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 531 пациента, которые наблюдались специалистами по поводу новой коронавирусной инфекции. В анализ также включены пациенты, которым был назначен ребамипид (Ребагит) – 12,4% из выборки. Назначение ребамипида в стандартной дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней проводилось пациентам, у которых был один и более таких симптомов/критериев, как симптомы поражения ЖКТ (диарея, диспепсия, боль в животе), тяжелое поражение легких по КТ-данным (КТЗ-4) в сочетании с лихорадкой и высоким уровнем маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, ферритин, фибриноген). Короткая продолжительность терапии (вместо стандартной сроком не менее 2 нед.) была продиктована условиями работы в «красной зоне» COVID-госпиталя и необходимостью контроля большого числа лабораторных данных в рамках одной госпитализации.

Со всеми пациентами, получавшими ребамипид, до назначения терапии проводилось анкетирование для оценки спектра гастроинтестинальных симптомов. Через 5 дней проводилась оценка клинической и лабораторной картины и повторное анкетирование пациентов.

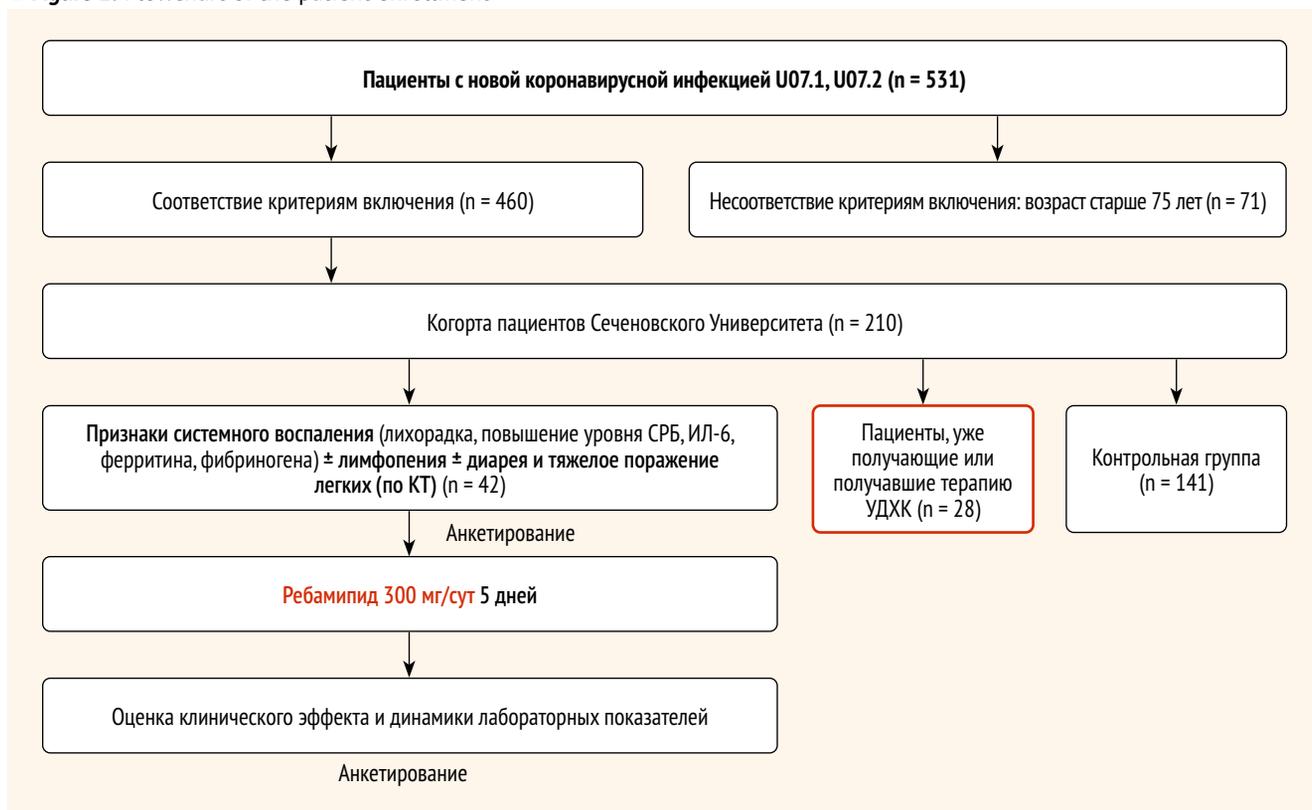
В качестве контрольной группы выбраны оставшиеся пациенты из настоящего исследования, сопоставимые с получавшими ребамипид по возрасту, полу, индексу массы тела и тяжести КТ.

В исследование также были включены пациенты, получавшие урсодезоксихолевую кислоту, Урсосан (УДХК) в стандартной дозе 15 мг/кг веса тела до заболевания COVID-19, и те, кому УДХК была назначена в качестве гепатотропного препарата в связи с выявленными в стационаре отклонениями печеночных тестов. На догоспитальном этапе пациенты получали УДХК по поводу следующих заболеваний: неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП),  $n = 5$ ; билиарного сладжа/желчнокаменной болезни,  $n = 4$ ; гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,  $n = 2$ . У всех пациентов наблюдались симптомы поражения печени, и потому им была назначена терапия УДХК, этот препарат они продолжили принимать и после выписки в течение 1 месяца.

Критериям включения в исследование соответствовали 460 пациентов из 531 (92%), данные которых и были в последующем включены в статистическую обработку. Контрольную группу составил 141 пациент. Дополнительно проводился анализ когорты пациентов, получавших урсодезоксихолевую кислоту ( $n = 28$ ) и ребамипид ( $n = 42$ ) (рис. 1).

Полученные данные обработаны с использованием программы Excel. Количественные данные представлены

- **Рисунок 1.** Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование
- **Figure 1.** Flowchart of the patient enrollment



как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Взаимозависимость признаков определена методом Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05 (статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ ). Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходные характеристики пациентов

В исследовании приняли участие 241 мужчина и 219 женщин в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст –  $57,3 \pm 14,8$  лет), соотношение мужчин и женщин статически не отличалось. Возраст мужчин и женщин также статистически не отличался ( $p = 0,06285$ ). Доказанная лабораторными методами инфекция COVID-19 (ПЦР-исследование назофарингеального мазка или серодиагностика иммуноглобулинов класса M/G) была у 70,8% пациентов, в остальных случаях диагноз был установлен на основании клинических, лучевых (специфический для COVID-19 КТ-паттерн «вирусной пневмонии») и эпидемиологических данных [22].

Клинический исход коронавирусной инфекции у большей части пациентов был благоприятным: клиническое выздоровление произошло у 85% пациентов, перевод в отделение интенсивной терапии потребовался в 3% случаев. Среди пациентов, включенных в программу, умерло 12%. Средний койко-день составил  $14,3 \pm 4,5$  (табл. 1).

● **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов: основные демографические показатели и диагностика коронавирусной инфекции ( $n = 460$ )

● **Table 1.** Baseline characteristics of patients: basic demographic indicators and diagnosis of coronavirus infection ( $n = 460$ )

Параметр	Значение	Величина p при сравнении между мужчинами и женщинами
Пол: мужчины, n (%) женщины, n (%)	241 (52,3) 219 (47,7)	
Возраст, лет, среднее (стандартное отклонение)	57,3 ( $\pm 14,8$ )	
Мужчины	55,9 ( $\pm 14,8$ )	0,06285
Женщины	58,8 ( $\pm 14,7$ )	
ПЦР на SARS-CoV2, n (%)	320 (69,6)	
Положительный, n (%)	242 (70,8)	
Отрицательный, n (%)	78 (29,2)	
Мужчины	127 (71)	0,88170
Женщины	115 (71)	
Серодиагностика (IgM/IgG+), n (%)	95 (20,6)	
Мужчины	50 (52,6)	0,90494
Женщины	45 (47,4)	

Среднее значение веса тела составило  $83,3 \pm 15,2$  кг, у мужчин вес достоверно был больше ( $p < 0,00001$ ). Среднее значение ИМТ по всей группе и в подгруппах у мужчин и женщин соответствовало избыточной массе тела, приближающейся к ожирению 1-й степени ( $29,04 \pm 3,91$  кг/м<sup>2</sup>), при этом у женщин ИМТ был достоверно больше ( $p = 0,02$ ). Доля лиц с ожирением 1–3 степени не различалась между мужчинами и женщинами (53,5% и 48,0% соответственно).

### Пациенты с самостоятельными заболеваниями ЖКТ и печени

Пациенты с самостоятельными заболеваниями ЖКТ и печени составили 46% в исследуемой группе. Заболевания ЖКТ и печени были представлены следующими нозологическими формами:

- неалкогольная жировая болезнь печени – 65%;
- хронический гастрит – 31% (на основании анамнестических и эндоскопических данных без морфологической верификации);
- синдром раздраженной кишки – 19%;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки – 3%;
- Clostridium difficile-ассоциированная болезнь – 2,6%;
- цирроз печени – 1,3%;
- воспалительные заболевания кишечника – 1,1%;
- вирусные гепатиты В и С – 0,8%;
- дивертикулярная болезнь толстой кишки – 0,4%.

В числе сопутствующих заболеваний сахарный диабет 2-го типа (СД) установлен у 11,5% пациентов, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) встречались у 43,3%, заболевания дыхательной системы – у 6,2%, злокачественные заболевания – у 3,5%. Статистически значимых отличий по частоте СД, заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и злокачественных заболеваний между мужчинами и женщинами не установлено. Эти же группы заболеваний достоверно чаще встречались у пациентов с заболеваниями ЖКТ (табл. 2).

### Лекарственная терапия пациентов с COVID-19

Назначение лекарственных препаратов происходило согласно Временным рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 6)<sup>1</sup>, а также с учетом внутреннего протокола Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для пациентов из соответствующего COVID-госпиталя.

Все пациенты получали антибактериальную терапию, противовирусную терапию – 31,2% пациентов, антикоагулянтную терапию (в основном, низкомолекулярные гепарины) – 78,8%, а также упреждающую противовоспалительную терапию (системные глюкокортикостероиды) – 54,1% больных или антицитокиновую терапию – 3,2% больных.

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). Режим доступа: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf)

Из противовирусных препаратов использовался гидроксихлорохин/мефлохин (в сочетании с азитромицином – 16,1%), минорная часть пациентов получала лопинавир/ритонавир – 4,7%. Пациенты, получавшие фавипиравир в рамках клинической апробации в Сеченовском Университете, в исследуемую группу не попали. Из антибактериальных препаратов были назначены следующие лекарства:

- азитромицин/klarитромицин – 50,0%;
- цефтриаксон – 74,7%;
- амоксициллин/клавулановая кислота – 9,7%;
- респираторные фторхинолоны – 45,5%;
  - ванкомицин – 10%;
  - меропенем – 19,1%.

### Клинические характеристики COVID-19 в исследуемых группах

Потеря обоняния наблюдалась примерно у трети пациентов (27,9%), что соответствует данным литературы. Достоверных различий между подгруппами по частоте данного симптома не выявлено.

Повышение температуры тела наблюдалось у 98,3% пациентов (из них субфебрильная – у 66,7%, фебрильная – у 31,5%), среди мужчин лихорадка встречалась достоверно чаще ( $p = 0,01$ ). Статистических различий по температуре тела между пациентами с заболеваниями ЖКТ/печени и без них не выявлено ( $p = 0,6$ ). Длительность лихорадки составила в среднем  $4,4 \pm 3,8$  дней, различий в подгруппах по полу и наличию заболеваний ЖКТ/печени не выявлено.

Миалгии беспокоили 28,8% пациентов, достоверных различий между подгруппами по частоте данного симптома не выявлено.

Сухой кашель наблюдался у 75,8% пациентов, достоверно чаще среди мужчин ( $p = 0,02$ ). Статистически значимых различий среди пациентов с заболеваниями ЖКТ и без них не выявлено ( $p = 0,9$ ).

По тяжести пневмонии, исходя из КТ-данных об объеме поражения легочной ткани (КТ 0 – 0%, КТ 1 – менее 25%, КТ 2 – 25–50%, КТ 3 – 50–75%, КТ 4 – критическая степень – более 75%), в исследуемой группе преобладали пациенты со среднетяжелым процессом – 42% КТ 2, примерно треть составили пациенты с нетяжелым поражением легких – 29%, и примерно четверть пациентов с тяжелым поражением легких – 26%. Пациенты с критическим поражением легких составили 3% в исследуемой группе. Более тяжелое поражение легких достоверно чаще наблюдалось среди мужчин ( $p = 0,01$  для всей группы и 0,0002 при сравнении в подгруппе КТ3/тяжелая степень). У пациентов с заболеваниями ЖКТ/печени статистически достоверно отмечалось более тяжелое поражение легких с преобладанием среднетяжелого и тяжелого поражения (87,3%) по сравнению с пациентами без заболеваний ЖКТ, у которых преобладало нетяжелое поражение легких (80,6%,  $p = 0,009$ ). При дебюте COVID-19 в виде симптомов поражения ЖКТ/печени также преобладало более тяжелое поражение легких ( $p = 0,03$ ).

Статистически достоверная разница по клиническим исходам болезни (выздоровление без необходимости

● **Таблица 2.** Характеристики пациентов исследуемой группы: индекс массы тела, частота ожирения и сопутствующие заболевания (n = 460)

● **Table 2.** Characteristics of patients in the study groups: body mass index, prevalence of obesity and concomitant diseases (n = 460)

Параметр	Значение	Величина p при сравнении между мужчинами и женщинами	Величина p при сравнении между пациентами с заболеваниями ЖКТ и печени и без них
Вес, кг, среднее (стандартное отклонение)	83,3 (±15,2)		
мужчины	88,1 (±14,4)	<0,00001	
женщины	80,2 (±15,2)	P (T<=t) 2,6187	
с заболеваниями ЖКТ	92,1		<0,00001
без заболеваний ЖКТ	76,7		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , среднее (стандартное отклонение)	28,9 (±5,6)		
мужчины	28,4 (±4,3)	0,02	
женщины	29,7 (±6,2)		
с заболеваниями ЖКТ	31,6 (±5,7)		<0,00001
без заболеваний ЖКТ	25,8 (±2,3)		
ожирение 1 ст.	144 (±42,4)		
ожирение 2 ст.	28 (±8,2)		
ожирение 3 ст.	10 (±2,9)		
мужчины, n (% от всех мужчин)			
избыточная масса тела	39 (±21,8)		
ожирение 1 ст.	74 (±41,3)		
ожирение 2 ст.	9 (±5,0)		
ожирение 3 ст.	3 (±1,7)		
женщины, n (% от всех женщин)			
избыточная масса тела	23 (±14,1)		
ожирение 1 ст.	70 (±42,9)		
ожирение 2 ст.	19 (±11,7)		
ожирение 3 ст.	7 (±4,3)		
Сопутствующие заболевания органов дыхания, n (%)	21 (±6,2)		
мужчины	8 (±4,5)	0,12	
женщины	13 (±8,02)		
с заболеваниями ЖКТ	14 (±9,2)		0,035
без заболеваний ЖКТ	7 (±4,1)		
Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)	147 (±43,2)		
мужчины	76 (±42,5)	0,6	
женщины	71 (±43,8)		
с заболеваниями ЖКТ	84 (±52,2)		0,00001
без заболеваний ЖКТ	63 (±37,3)		
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	39 (±11,5)		
мужчины	18 (±10)	0,4	
женщины	21 (±13)		
с заболеваниями ЖКТ	39 (±23)		< 0,00001
без заболеваний ЖКТ	4 (±2,4)		
Сопутствующие заболевания органов пищеварения, n (%)	212 (±46)	0,1	
мужчины	75 (±46)		
женщины	78 (±48,1)		
Злокачественные заболевания, n (%)	13 (±3,5)	0,6	0,8
мужчины	5 (±3,4)		
женщины	7 (±4,3)		

интенсивной терапии/перевод в ОРИТ) в группах с заболеваниями ЖКТ и печени частота перевода в отделение интенсивной терапии была выше – 19% против 10% ( $p = 0,009$ ). Среди пациентов, которые были переведены в ОРИТ, преобладали мужчины – 72,3%. Пациенты с заболеваниями ЖКТ и без составили примерно одинаковую долю без статистических различий ( $p = 0,9$ ). Смертность достоверно не различалась в группах с заболеваниями ЖКТ и печени и без них ( $p = 0,2$ ).

Дыхательная недостаточность той или иной степени отмечалась у 47,9% пациентов и отсутствовала у 52,1% пациентов, причем статистически достоверных различий между мужчинами и женщинами, пациентами с и без заболеваний ЖКТ не выявлено. С другой стороны, одышка присутствовала достоверно чаще в группе пациентов с заболеваниями ЖКТ, по сравнению с пациентами без оных ( $p = 0,02$ ).

Проведение ИВЛ потребовалось 13,5% пациентам, значимых различий по полу не выявлено, в то время как пациентам с заболеваниями достоверно чаще требовалась респираторная поддержка ( $p = 0,002$ ).

Гипотония развилась у 20,3% пациентов, различий между подгруппами по частоте данного симптома не выявлено.

### Гастроинтестинальные проявления COVID-19

В данном аспекте рассматривались следующие симптомы: неприятный привкус во рту, тошнота/рвота, снижение/потеря аппетита, диарея, запор, вздутие живота, боль в животе. По частоте гастроинтестинальных симптомов можно выделить три фенотипа поражения ЖКТ при COVID-19:

- диспепсический фенотип (диспепсические явления/симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, куда можно отнести тошноту/рвоту) – 14,8%;
- снижение аппетита/анорексию – 12,8%;
- неприятный привкус во рту – 8,3%;
- вздутие живота – 17,6%;
- абдоминалгический фенотип (боль в животе) – 22,2%;
- диарейный фенотип – 14,8%.

Среди мужчин и женщин достоверных различий в частоте представленных симптомов не выявлено. Пациентов с заболеваниями ЖКТ достоверно чаще беспокоила боль в животе ( $p = 0,04$ ), по остальным симптомам статистически значимые различия в этих двух подгруппах не выявлены.

Были обнаружены такие симптомы, как желтуха (0,6%) и асцит (0,9%), которые исследователи трактовали как симптомы хронического заболевания печени. У 0,3% пациентов выявлены признаки геморрагического синдрома, которые нельзя однозначно трактовать как проявление печеночной недостаточности при циррозе печени. В большей степени этот симптом можно расценивать как осложнение антикоагулянтной терапии.

В группе, получавшей ребамипид, отмечено статистически значимое уменьшение диареи ( $t = 0,0008$ ,  $p < 0,00001$ ) и боли в животе ( $t = 0,002$ ,  $p = 0,002$ ). В исследуемых группах с одинаковой частотой встречалась как ранняя, так и поздняя диарея (более 7 дней от начала симптомов) – 45 и 50% соответственно. Под ранней диареей понимают нарушения стула, вызванные собственно

● **Таблица 3.** Гастроинтестинальные симптомы в когорте пациентов, получавших терапию ребамипидом ( $n = 42$ ), и в группе контроля ( $n = 141$ )

● **Table 3.** Gastrointestinal symptoms in the cohort of patients treated with rebamipide therapy ( $n = 42$ ) and in the control group ( $n = 141$ )

Параметр/симптом	Значение	Величина $t$ при сравнении между группой, получавшей ребамипид и группой контроля
Диарея, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	14 (33,3)	0,0008
группа контроля	29 (69)	
Снижение аппетита, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	10 (23,8)	0,6
группа контроля	8 (19)	
Тошнота, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	9 (21,4)	0,14
группа контроля	16 (38,1)	
Неприятный привкус во рту, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	4 (9,5)	0,79
группа контроля	5 (11,9)	
Боль в животе, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	7 (16,7)	0,002
группа контроля	20 (47,6)	
Запор, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	0	-
группа контроля	0	
Вздутие живота, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	12 (28,6)	0,48
группа контроля	15 (35,7)	
Желтуха, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	0	0,49
группа контроля	2 (4,8)	
Асцит, $n$ (%)		
группа, получавшая ребамипид	0	0,14
группа контроля	1 (2,4)	

коронавирусной инфекцией, под поздней диареей – антибиотик-ассоциированные осложнения и кластридиальную инфекцию.

По остальным симптомам со стороны ЖКТ статистически значимые различия не выявлены. Клинические исходы достоверно не различались между 2 группами ( $p = 0,4$ ) (табл. 3). Наблюдалось достоверное уменьшение боли в животе и диареи на фоне терапии ребамипидом в течение 5 дней.

## Лабораторные характеристики COVID-19 в исследуемых группах

Количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов достоверно не отличалось во всех исследуемых группах. Число лимфоцитов, имеющее важное прогностическое значение при новой коронавирусной инфекции, было достоверно меньше у пациентов без заболеваний ЖКТ ( $p = 0,031601$ ), при этом соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов достоверно не различалось во всех исследуемых группах.

У мужчин в исследуемых группах уровень С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, но не интерлейкина-6, был достоверно выше ( $p = 0,007$ ,  $p < 0,00001$  и соответственно). И наоборот, статистически значимых отличий в уровне большинства маркеров системного воспаления между пациентами с заболеваниями ЖКТ и печени и без них не выявлено. Только уровень прокальцитонина был достоверно выше у пациентов с заболеваниями ЖКТ ( $p = 0,001$ ). Уровень Д-димера был достоверно выше у пациентов с заболеваниями ЖКТ ( $p = 0,00004$ ), и, вероятно, потому этой же подгруппе пациентов достоверно чаще назначались антикоагулянтные препараты ( $p = 0,016$ ).

Статистической разницы в уровне креатинина между подгруппами не отмечено.

Уровень глюкозы был достоверно выше в группе с хроническими заболеваниями ЖКТ ( $p < 0,00001$ ), вероятно, за счет пациентов с сахарным диабетом и сочетанным стеатозом печени.

На фоне терапии ребамипидом в течение 5 дней отмечены следующие клинические и статистически значимые изменения:

- уменьшилось число нейтрофилов (но не лимфоцитов,  $t = 0,01$ ) и соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов ( $t = 0,009$ );
- достоверно снизился уровень маркеров системного воспаления С-реактивного белка ( $P(T \leq t) 0,02$ ) и ферритина ( $P(T \leq t) 0,001$ ).

Применение УДХК во время стационарного лечения привело к статистически достоверному снижению показателей системного воспаления: ферритина ( $p = 0,003$ ), интерлейкина-6 ( $p < 0,00001$ ) и С-реактивного белка ( $p < 0,00001$ ).

## Маркеры воспаления и холестаза

Уровень АЛТ был в норме у 32,4% пациентов, превышал нормальное значение, 40 ед/л, – у 67,6%. Среднее значение АЛТ составило  $105,1 \pm 74,1$  ед/л. Распределение по уровням АЛТ (кратность повышения): до 2 верхних границ нормы (ВГН) – у 32,1% пациентов, от 2 до 5 ВГН – у 19,7%, более 5 ВГН – у 2,4%. Среднее значение АЛТ у мужчин и женщин достоверно не отличалось ( $p < 0,2$ ). Уровень АЛТ был достоверно выше у пациентов с ожирением ( $p = 0,0003$ ) и сахарным диабетом ( $p = 0,001$ ), что можно объяснить высокой степенью вероятности НАЖБП у этих пациентов.

Уровень АСТ был в норме у 30,6% пациентов, превышал нормальное значение у 69,4% пациентов. Среднее значение АСТ составило  $81,2 \pm 60,2$  ед/л. Распределение по уровням АСТ (кратность повышения): до 2 верхних границ нормы (ВГН) – у 33,5%, от 2 до 5 ВГН – у 12,9%, более

5 ВГН – у 1,9%. Среднее значение показателя достоверно не различалось между мужчинами и женщинами ( $p = 0,2$ ).

Выявлена прямая корреляция активности АЛТ с наличием лихорадки ( $p = 0,0118$ ), тяжелым поражением легких по КТ-данным ( $p = 0,002$ ), но не с дыхательной недостаточностью ( $p = 0,84$ ), а также с повышением уровня ЛДГ ( $p < 0,00001$ ) и ферритина ( $p = 0,00002$ ).

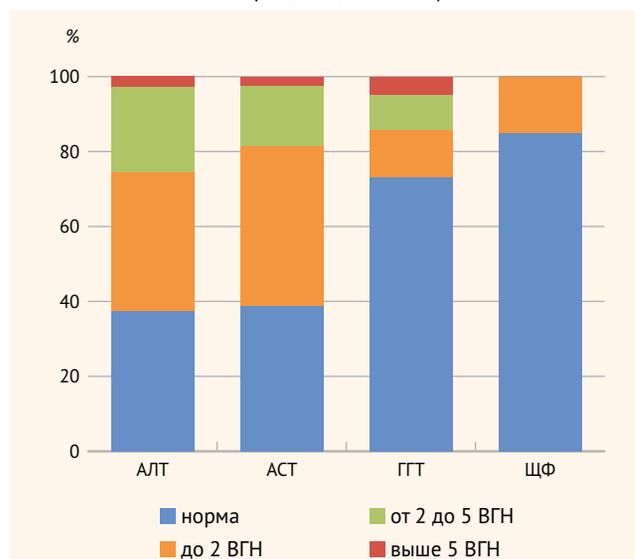
Уровни АЛТ и АСТ достоверно не различались у пациентов, получающих ГКС, антицитокиновую и противовирусную терапию. Достоверно сравнить показатели АЛТ/АСТ у пациентов, получающих антибактериальную терапию, невозможно, т. к. все пациенты получали препараты этой группы. Подгрупповой анализ по классам антибиотиков в задачи настоящего исследования не входил.

Превышение ВГН для ГГТ ( $151,2 \pm 30,4$  ед/л) наблюдалось у 27,3% пациентов без статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами ( $p = 0,63284$ ). Кратность превышения верхней границы нормы у ГГТ была следующей: до 2 верхних ВГН – 12,3%, от 2 до 5 ВГН – 9,5%, более 5 ВГН – у 4,9%. Достоверными оказались различия средних значений показателя ГГТ у пациентов с самостоятельными заболеваниями ЖКТ и без них ( $p < 0,00001$ ). Выявлена положительная корреляция между уровнем ГГТ и применением ГКС и гидроксихлорохина ( $p = 0,008$  и  $p = 0,00004$  соответственно).

Превышение ВГН для ЩФ наблюдалось у 15% больных, достоверных различий по полу и между группами с заболеваниями ЖКТ и без них. Среднее значение ЩФ составило  $175 \pm 76,5$  ед/л. Достоверной связи между уровнем ЩФ и применением ГКС, антибактериальных препаратов, антицитокиновой терапии и гидроксихлорохина/мefлохина не выявлено (рис. 2). В исследуемой группе чаще наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ, в меньшей степени – ГГТ. Повышение активности АЛТ и АСТ наблюдалось более чем у 2/3 пациентов.

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по выраженности отклонений в печеночных тестах (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ)

● **Figure 2.** Distribution of patients according to the severity of liver test abnormalities (ALT, AST, GGT, ALP)



Уровень ГГТ и ЩФ был нормальным более чем у 70% пациентов. Преобладали отклонения легкой и умеренной степени выраженности (до 2 ВГН и от 2 до 5 ВГН). Пациентов с высоким уровнем ЩФ (более 2 ВГН) в настоящем исследовании не встречалось. За ВГН активности ГГТ принята международная величина 40 ед/л.

У пациентов, включенных в исследование, клинически значимого повышения уровня билирубина не отмечалось: средний уровень общего билирубина составил  $11,6 \pm 8,1$  мкмоль/л. Достоверной корреляции между уровнем билирубина и уровнем маркеров системного воспаления не выявлено.

Таким образом, отклонения в печеночных тестах наблюдались чаще у пациентов с тяжелым/среднетяжелым течением COVID-19 и коррелировали с лихорадкой, выраженностью дыхательной недостаточности, КТ-картиной, повышением уровня ферритина, прокальцитонина. Достоверной связи между измененными тестами печеночной панели с назначением ГКС, гидроксихлорохина и биологической терапии в данном исследовании не установлено. Все пациенты, включенные в исследование, согласно имеющимся Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ<sup>2</sup>, получали антибактериальные препараты, поэтому оценить их влияние на печеночные тесты невозможно: группа контроля в данном аспекте отсутствовала.

Назначение УДХК привело к статистически значимому снижению или нормализации показателя АЛТ, а также препятствовало его повышению ( $p < 0,00001$ ). Аналогичного влияния терапии УДХК на показатели АСТ, ГГТ и ЩФ в настоящем исследовании не установлено ( $p = 0,1$ ,  $p = 0,9$  и  $p = 0,2$  соответственно). Применение ребамипида достоверно не влияло на уровень маркеров холестаза и воспаления.

### Фенотипы поражения печени при COVID-19

Отклонения печеночных тестов (любого из печеночной панели) наблюдались у 87% пациентов, среди них 53% мужчин и 47% женщин, и 44% с самостоятельными заболеваниями ЖКТ. При этом различий по наличию или отсутствию признаков поражения ни между пациентами с заболеваниями ЖКТ и без них, ни между мужчинами и женщинами не выявлено ( $p = 0,4$  и  $p = 0,6$ ).

Смешанный фенотип поражения печени встречался у 66,2% пациентов в общей выборке. Изолированного цитолитического поражения печени без повышения показателя ГГТ не встречалось. Повышение и ГГТ, и ЩФ (как маркеров холестаза), и маркеров цитолиза (АЛТ/АСТ), т. е. истинно смешанный цитолитически-холестатический фенотип, зарегистрированы у 15% пациентов (рис. 3).

### Показатели синтетической функции печени

У пациентов, включенных в настоящее исследование, нарушений функции печени не отмечалось. Незначительные отклонения уровня МНО и протромбинового индекса

● **Рисунок 3.** Варианты повреждения печени при COVID-19  
● **Figure 3.** Liver injury variants in COVID-19



авторы связывают с коагулопатией в рамках COVID-19 или с назначением антикоагулянтных препаратов.

Интересно рассмотреть прогностическое значение уровня альбумина не как показателя белоксинтетической функции, но как маркера системного воспаления с учетом многих его неосмотических плейотропных эффектов.

Средний уровень альбумина составил  $37,4 \pm 12,2$  г/л. Достоверной разницы между мужчинами и женщинами в группах с заболеваниями ЖКТ/печень и без них и в группах, получавших ребамипид или УДХК (по сравнению с контрольной группой), не выявлено ( $p = 0,7$ ,  $p = 0,4$ ,  $p = 0,8$  соответственно). Достоверной связи уровня альбумина с наличием лихорадки, числом тромбоцитов и с уровнем ферритина не выявлено, в то время как наблюдалась достоверная обратная связь с числом нейтрофилов и лимфоцитов ( $p = 0,01$  и  $p = 0,02$  соответственно), с тяжестью поражения легких по КТ ( $p < 0,00001$ ) и наличием дыхательной недостаточности ( $p = 0,002$ ), уровнем воспалительных маркеров: СРБ ( $p = 0,0001$ ), интерлейкина-6 ( $p = 0,02$ ), прокальцитонина ( $p = 0,001$ ); а также с уровнем ЛДГ ( $p = 0,01$ ) и Д-димера ( $p < 0,00001$ ). Выявлена достоверная обратная связь между уровнем альбумина и смертельным исходом, и переводом на ИВЛ ( $p < 0,00001$  и  $p < 0,00001$ ). Уровень альбумина статистически значимо различался между группами выздоровевших (среднее значение  $38,3 \pm 5,7$  г/л) и умерших ( $29,7 \pm 3,9$  г/л),  $p < 0,00001$ ,  $P(T<=t) 1,7 \times 10^{-11}$ .

### ОБСУЖДЕНИЕ

Не вызывает сомнения мультисистемное поражение различных органов при коронавирусной инфекции, что объясняется особенностями самой инфекции, развитием эндотоксинемии и т. н. «цитокинового шторма», который приводит к иммуноопосредованному повреждению клеток и тканей. Большое внимание авторы обзоров и мета-анализов уделяют поражению легких, сердца, центральной нервной системы [23–25]. Меньшее внимание уделено поражению органов ЖКТ и печени [26, 27].

Как показал анализ полученных данных, вовлечение в патологический процесс печени коррелирует с тяжестью самой инфекции (клиническая картина, повышение

<sup>2</sup> Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Режим доступа: [http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user\\_upload/specialists/COVID-19/MR\\_COVID-19\\_v7.pdf](http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf)

уровня маркёров системного воспаления, объем поражения легких по КТ-данным) и, соответственно, ее исходами. Помимо признаков поражения дыхательной системы при COVID-19 наблюдаются симптомы поражения ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), которые, согласно полученным нами данным, могут предшествовать появлению респираторных симптомов и выходить на первый план в клинической картине заболевания. Поражение ЖКТ развивается за счет взаимодействия коронавируса с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 типа (АФП2) и сериновой протеазой TMPRSS2 на эпителиальных клетках кишечника. На сегодняшний день описано уже 12 клеточных рецепторов, с которыми может взаимодействовать SARS-CoV-2 [28–34].

В Российской Федерации встречаются описания единичных наблюдений повреждения печени или обзоры литературы [35–37], но масштабные исследования частоты, фенотипа и особенностей повреждения органов ЖКТ и печени не проводились.

В нашей работе показано, что поражение ЖКТ при новой коронавирусной инфекции может быть представлено тремя формами: диспепсическая, болевая (абдоминальная), диарейная. Частота симптомов поражения ЖКТ достоверно выше у пациентов мужского пола с ожирением и сахарным диабетом, а также у пациентов с уже существующими в анамнезе заболеваниями ЖКТ/печени.

На основании полученных данных, мы можем сделать вывод, что неблагоприятными факторами течения новой коронавирусной инфекции служат мужской пол, избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет, наличие дыхательной недостаточности, повышение маркеров системного воспаления (ферритин, СРБ, интерлейкин-6, фибриноген, прокальцитонин), уровня ЛДГ и D-димера. Продемонстрировано, что у пациентов с предшествующими заболеваниями ЖКТ/печени коронавирусная инфекция протекает тяжелее – риски перевода в ОРИТ и смертельного исхода выше. В большей степени это было связано с наличием НАЖБП, которая достоверно чаще встречается у пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом.

Поражение печени при COVID-19 носит сложный характер (иммунноопосредованное, микротромботическое/ишемическое, лекарственное, прямое противовирусное). Это подтверждается полученными данными, на основании которых мы выделили два преобладающих фенотипа поражения печени – цитолитический и смешанный (цитолитический-холестатический). Повышение активности АСТ и ГГТ в большей степени коррелирует с тяжестью инфекции. Достоверно чаще при COVID-19 у пациентов с заболеваниями печени и ЖКТ, избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом наблюдаются отклонения в печеночных тестах.

Повышение показателей печеночной панели, как мы считаем, связано с т. н. ферментитом, а не истинным гепатитом – морфологическая верификация этих отклонений, как правило, отсутствует. Среди механизмов повреждения печени при COVID-19 обсуждаются следующие: системный воспалительный ответ, микротромботическое и ише-

мическое/гипоксическое повреждение, лекарственная токсичность, прогрессирование ранее существовавшего заболевания печени (например, стеатоза, стеатогепатита, цирроза печени). В настоящее время недостаточно данных для утверждения о прямом повреждении печени вирусом COVID-19, равно как и о влиянии самостоятельных заболеваний печени и/или органов ЖКТ на течение и исход коронавирусной инфекции [38–43].

Отклонения в печеночных тестах у пациентов, включенных в настоящее исследование, статистически не отличались в подгруппах пациентов, которым были назначены гидроксихлорохин/мефлохин и ГКС. В литературе встречаются данные, что применение лопинавира/ритонавира чаще всего ассоциировалось с лекарственно-индуцированным поражением печени [44, 45]. В исследуемых когортах число пациентов, получавших данную противовирусную терапию, было небольшим, и достоверно оценить вклад этого лекарственного фактора в изменения печеночных тестов не представляется возможным. При работе в «красной зоне» сложилось впечатление, что назначение биологической терапии (в первую очередь, тоцилизумаба) приводило к повышению показателей АЛТ и АСТ – это описано и в литературе [46]. Тем не менее при анализе полученных данных достоверной связи не выявлено.

Нами продемонстрирована отчетливая обратная корреляция между уровнем альбумина (даже в пределах общепринятых референсных значений) и тяжестью течения инфекции, повышением маркеров воспаления и неблагоприятным исходом COVID-19 (перевод в ОРИТ, на НИВЛ, смерть), что подчеркивает важную роль альбумина в процессах системного воспаления (помимо его онкотических свойств). Уровень альбумина, даже будучи нормальным в пределах общепринятых референсных значений, может быть важным прогностическим маркёром течения COVID-19. Обсуждается комбинация таких показателей, как уровень альбумина, число тромбоцитов, соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов для разработки прогностических шкал при новой коронавирусной инфекции [47–50].

Лекарственное лечение COVID-19 до сих пор остается крайне неоднозначным вопросом. Анализ полученных данных позволяет выделить два препарата, которые оказывают положительное влияние на течение инфекции и прогноз пациента: урсодезоксихолевая кислота и ребамипид. У пациентов, получавших УДХК до развития COVID-19 или во время инфекции, достоверно реже наблюдалось повышение активности АЛТ. При назначении УДХК пациентам с признаками повреждения печени происходило снижение/нормализация этого маркёра цитолиза. В литературе есть данные о том, что УДХК модулирует процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно, и играет роль патогенетического механизма повреждения печени (усиление апоптоза гепатоцитов наблюдается при морфологическом исследовании секционного материала у больных с COVID-19). Прием УДХК был ассоциирован с достоверно более низким уровнем маркеров системного воспаления – ферритина и интере-

лейкина-6, это значит, что УДХК может предупреждать развитие системного воспаления или предупреждать выраженное патологическое повышение показателей при уже развившейся инфекции. Согласно данным литературы, УДХК оказывает положительное влияние на эпителий дыхательных путей при респираторных инфекциях (подавляет апоптоз альвеолоцитов, модулирует Th2-ответ, стимулирует мукоцилиарный клиренс в легких). Эти эффекты могут реализовываться и при новой коронавирусной инфекции [51, 52].

Терапия ребамипидом позволяет быстро уменьшить выраженность диареи, независимо от ее причины (прямое вирусное поражение кишечника, лекарственные осложнения, *S. difficile*-инфекция, обострения уже существующих заболеваний ЖКТ) и времени возникновения. Впервые в настоящем исследовании продемонстрирован антидиарейный эффект ребамипида. Даже непродолжительный прием ребамипида оказывает значимое влияние на уменьшение маркеров системного воспаления – С-реактивного белка и ферритина, интерлейкина-6. Уменьшается число нейтрофилов и лимфоцитов ( $p = 0,009$ ), которое, как известно, служит важным прогностическим фактором не только при коронавирусной инфекции (например, при сепсисе, циррозе печени и др.).

Основные эффекты ребамипида, которые могут иметь прикладное значение при новой коронавирусной инфекции: индукция синтеза простагландинов  $E_2$  и  $GI_2$ , улучшение кровотока в слизистой оболочке ЖКТ и дыхательной системы, уменьшение ее повышенной проницаемости,

выведение свободных радикалов, противовоспалительное действие, повышение секреции слизи, уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$  и 6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  [53, 54].

Кроме того, препарат способен улучшать барьерную функцию кишечника и респираторного тракта, способствовать регенерации слизистой оболочки и предупреждать потерю белков плотных контактов (например, зонулина). Именно нарушенная кишечная проницаемость с попаданием в системный кровоток антигенов, стимулирующих патологический иммунный ответ, например, липополисахаридом грамотрицательных бактерий, может играть важную роль в развитии системного воспаления и более тяжелого течения COVID-19 [55, 56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, COVID-19 имеет некоторые особенности течения и прогноза у пациентов с заболеваниями ЖКТ и печени. Патогенетически оправдано применение препаратов в лечении новой коронавирусной инфекции, таких как ГКС, антикоагулянтов и антицитокиновых препаратов. Продемонстрированы клинически важные эффекты молекул урсодезоксихолевой кислоты и ребамипида для лечения пациентов с признаками поражения ЖКТ и печени.

Поступила / Received 06.11.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2021  
Принята в печать / Accepted 26.11.2021

## Список литературы

- Mishra S.K., Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021;214:105778. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253656/>.
- Stasi C., Fallani S., Voller F., Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889:173644. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644>.
- Mohamed K., Yazdanpanah N., Saghadzadeh A., Rezaei N. Computational drug discovery and repurposing for the treatment of COVID-19: A systematic review. *Bioorg Chem.* 2021;106:104490. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104490>.
- Toor S.M., Saleh R., Sasidharan N.V., Taha R.Z., Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology.* 2021;162(1):30–43. <https://doi.org/10.1111/imm.13262>.
- Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>.
- Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E., Cuscó M.D.N., Ferrández O., Horcajada J.P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2):147–163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>.
- Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19–27. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>.
- Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>.
- Hundt M.A., Deng Y., Ciarleglio M.M., Nathanson M.H., Lim J.L. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology.* 2020;72(4):1169–1176. <https://doi.org/10.1002/hep.31487>.
- Boettler T., Newsome P.N., Mondeli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100113. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>.
- Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;58:430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
- Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1<sup>st</sup> May 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):267–275. <https://doi.org/10.1111/apt.15813>.
- Piano S., Dalbeni A., Vettore E., Benfaremo D., Mattioli M., Gambino C.G. et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020;40(10):2394–2406. <https://doi.org/10.1111/liv.14565>.
- Prins G.H., Olinga P. Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020;40(10):2568. <https://doi.org/10.1111/liv.14484>.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Буверова Е.Л., Седова А.В., Трухманов А.С. Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта. *Пульмонология.* 2019;29(5):612–619. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619>.
- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Кокина Н.И., Джахан Н.Л., Поцхверашвили Н.Д. и др. Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2. *Сеченовский вестник.* 2020;11(2):19–28. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28>.
- Donati Z.S., Agostini D., Piccoli G., Stocchi V., Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:576551. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551>.
- Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020;44(3):265–272. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>.
- Cabrera D., Arab J.P., Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:237–264. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_241](https://doi.org/10.1007/164_2019_241).
- Achufusi T.G.O., Safadi A.O., Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. *StatPearls Publishing.* 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424887/>.

22. Munblit D., Nekliudov N.A., Bugaeva P., Blyuss O., Kislova M., Listovskaya E. et al. Stopcovid Cohort: An Observational Study of 3,480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected COVID-19 Infection. *Clin Infect Dis.* 2020;73(1):1–11. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1555>.
23. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
24. Metaweew M.I., Walid I.Y. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. *Dig Liver Dis.* 2020;53(2):146–152. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010>.
25. Sirivongrangson P., Kulvichit W., Payungporn S., Pisitkun T., Chindamporn A., Peerapornratana S. et al. Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(1):72. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00362-8>.
26. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
27. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S. 4<sup>th</sup>, Moon A.M., Stamataki Z., Wong V.W., Barnes E. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5):348–364. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>.
28. Cha M.H., Regueiro M., Sandhu D.S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2323–2332. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2323>.
29. Lei H.Y., Ding Y.H., Nie K., Dong Y.M., Xu J.H., Yang M.L. et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:111064. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064>.
30. Trottein F., Sokol H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep.* 2020;32(3):107915. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915>.
31. Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y. et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):256. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>.
32. Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения. *Альманах клинической медицины.* 2020;48(6):412–421. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-053>.
33. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(3):188–197. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>.
34. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. *Медицинская визуализация.* 2020;24(3):26–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-26-36>.
35. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021;41(1):20–32. <https://doi.org/10.1111/liv.14730>.
36. Yadav D.K., Singh A., Zhang Q., Bai X., Zhang W., Yadav R.K. et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(4):807–809. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>.
37. Cichoż-Lach H., Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021;27(5):377–390. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.377>.
38. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2021;82(1):159–198. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.045>.
39. Balasubramanian V. SARS-CoV-2 infection and the gut-liver axis. *J of Digest Dis.* 2020;21(12):687–695. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/344955926\\_SARS-CoV-2\\_infection\\_and\\_the\\_gut-liver\\_axis](https://www.researchgate.net/publication/344955926_SARS-CoV-2_infection_and_the_gut-liver_axis).
40. Li J., Fan J.G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>.
41. Serviddio G., Villani R., Stallone G., Scioscia G., Foschino-Barbaro M.P., Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820959183. <https://doi.org/10.1177/1756284820959183>.
42. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
43. Serviddio G., Villani R., Stallone G., Scioscia G., Foschino-Barbaro M.P., Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820959183. <https://doi.org/10.1177/1756284820959183>.
44. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
45. Johnson A.S., Fatemi R., Winlow W. SARS-CoV-2 Bound Human Serum Albumin and Systemic Septic Shock. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:153. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00153>.
46. Li J., Li M., Zheng S., Li M., Zhang M., Sun M. et al. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. *Biomarkers in Medicine.* 2020;14(10):827–837. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0254>.
47. Viola F., Cangemi R., Romiti G.F., Ceccarelli G., Oliva A., Alessandri F. et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(2):139–142. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142>.
48. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypotheses.* 2020;143:109897. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897>.
49. Niu E., Xu X., Zhang R., Lingling S. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20057–20065. <https://doi.org/10.1002/jcp.28602>.
50. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):98–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
51. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика нпвл-энтеропатии возможна. *Современная ревматология.* 2016;10(4):97–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105>.
52. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;4(3):261–270. <https://doi.org/10.1586/egh.10.25>.
53. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
54. Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. *Consilium Medicum.* 2020;22(8):41–45. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200373>.
55. Lijima K., Ichikawa T., Okada S., Ogawa M., Koike T., Ohara S., Shimosegawa T. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1500–1507. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0507-4>.
56. Maslennikov R., Poluektova E., Ivashkin V., Svislunov A. Diarrhoea in adults with coronavirus disease – beyond incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(5):348–360. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1885733>.

## References

1. Mishra S.K., Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021;214:105778. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253656/>.
2. Stasi C., Fallani S., Voller F., Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889:173644. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644>.
3. Saghazadeh A., Rezaei N. Computational drug discovery and repurposing for the treatment of COVID-19: A systematic review. *Bioorg Chem.* 2021;106:104490. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104490>.
4. Toor S.M., Saleh R., Sasidharan N.V., Taha R.Z., Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology.* 2021;162(1):30–43. <https://doi.org/10.1111/imm.13262>.
5. Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>.
6. Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E., Cuscó M.D.N., Fernández O., Horcajada J.P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2):147–163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>.
7. Fiolet T., Guihu A., Rebeaud M.E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19–27. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>.
8. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>.
9. Hundt M.A., Deng Y., Ciarlegio M.M., Nathanson M.H., Lim J.L. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology.* 2020;72(4):1169–1176. <https://doi.org/10.1002/hep.31487>.
10. Boettler T., Newsome P.N., Mondeli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100113. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.100113>.
11. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.

12. Garrido I, Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1<sup>st</sup> May 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):267–275. <https://doi.org/10.1111/apt.15813>.
13. Piano S., Dalbeni A., Vettore E., Benfaremo D., Mattioli M., Gambino C.G. et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020;40(10):2394–2406. <https://doi.org/10.1111/liv.14565>.
14. Prins G.H., Olinga P. Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020;40(10):2568. <https://doi.org/10.1111/liv.14484>.
15. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
16. Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Buyeverova E.L., Sedova A.V., Trukhmanov A.S. Perspectives of treatment with probiotics in acute respiratory infections. *Pulmonologiya.* 2019;29(5):612–619. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619>.
17. Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Kokina N.I., Dzhakhaya N.L., Potskhverashvili N.D. et al. Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease. *Corticosteroidy vestnik = Sechenov Medical Journal.* 2020;11(2):19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28>.
18. Donati Z.S., Agostini D., Piccoli G., Stocchi V., Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:576551. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551>.
19. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020;44(3):265–272. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>.
20. Cabrera D., Arab J.P., Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:237–264. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_241](https://doi.org/10.1007/164_2019_241).
21. Achufusi T.G.O., Safadi A.O., Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. *StatPearls Publishing.* 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424887/>.
22. Munblit D., Nekliudov N.A., Bugaeva P., Blyuss O., Kislova M., Listovskaya E. et al. Stopcovid Cohort: An Observational Study of 3,480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected COVID-19 Infection. *Clin Infect Dis.* 2020;73(1):1–11. <https://doi.org/10.1093/cid/cia1535>.
23. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
24. Metaweia M.I., Walid I.Y. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. *Dig Liver Dis.* 2020;53(2):146–152. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010>.
25. Sirivongrangson P., Kulvichit W., Payungporn S., Pisitkun T., Chindamporn A., Peerapornratana S. et al. Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(1):72. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00362-8>.
26. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
27. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S. 4<sup>th</sup>, Moon A.M., Stamatakis Z., Wong V.W., Barnes E. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5):348–364. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>.
28. Cha M.H., Regueiro M., Sandhu D.S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2323–2332. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2323>.
29. Lei H.Y., Ding Y.H., Nie K., Dong Y.M., Xu J.H., Yang M.L. et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:111064. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064>.
30. Trottein F., Sokol H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep.* 2020;32(3):107915. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915>.
31. Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y. et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):256. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>.
32. Nikitin I.G., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G. Liver injury in COVID-19: two clinical cases. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(6):412–421. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-053>.
33. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(3):188–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>.
34. Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganeyan A.A., Vinokurova O.O., Yudin A.L., Yumatova E.A. COVID-19. Liver damage – visualisation features and possible causes. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2020;24(3):26–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-26-36>.
35. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021;41(1):20–32. <https://doi.org/10.1111/liv.14730>.
36. Yadav D.K., Singh A., Zhang Q., Bai X., Zhang W., Yadav R.K. et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(4):807–809. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>.
37. Cichoż-Lach H., Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021;27(5):377–390. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.377>.
38. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2021;82(1):159–198. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.045>.
39. Balasubramanian V. SARS-CoV-2 infection and the gut-liver axis. *J of Digest Dis.* 2020;21(12):687–695. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/344955926\\_SARS-CoV-2\\_infection\\_and\\_the\\_gut\\_liver\\_axis](https://www.researchgate.net/publication/344955926_SARS-CoV-2_infection_and_the_gut_liver_axis).
40. Li J., Fan J.G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>.
41. Serviddio G., Villani R., Stallone G., Scioscia G., Foschino-Barbaro M.P., Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820959183. <https://doi.org/10.1177/1756284820959183>.
42. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(5):566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
43. Serviddio G., Villani R., Stallone G., Scioscia G., Foschino-Barbaro M.P., Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820959183. <https://doi.org/10.1177/1756284820959183>.
44. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(5):566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
45. Johnson A.S., Fatemi R., Winlow W. SARS-CoV-2 Bound Human Serum Albumin and Systemic Septic Shock. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:153. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00153>.
46. Li J., Li M., Zheng S., Li M., Zhang M., Sun M. et al. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. *Biomarkers In Medicine.* 2020;14(10):827–837. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0254>.
47. Violi F., Cangemi R., Romiti G.F., Ceccarelli G., Oliva A., Alessandri F. et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(2):139–142. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8.142>.
48. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypotheses.* 2020;143:109897. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897>.
49. Niu E., Xu X., Zhang R., Lingling S. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20057–20065. <https://doi.org/10.1002/jcp.28602>.
50. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(4):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
51. Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of nsaid enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105>.
52. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;4(3):261–270. <https://doi.org/10.1586/egh.10.25>.
53. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(12):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
54. Andreev D.N., Kulieva A.K. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. *Consilium Medicum.* 2020;22(8):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200375>.
55. Lijima K., Ichikawa T., Okada S., Ogawa M., Koike T., Ohara S., Shimosegawa T. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1500–1507. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0507-4>.
56. Maslennikov R., Poluektova E., Ivashkin V., Svistunov A. Diarrhoea in adults with coronavirus disease – beyond incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(5):348–360. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1885733>.

**Информация об авторах:**

**Тихонов Игорь Николаевич**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>; [antihbs@gmail.com](mailto:antihbs@gmail.com)

**Ивашкин Владимир Трофимович**, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения РФ, президент Российского общества по изучению печени Российской гастроэнтерологической ассоциации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; [kont07@yandex.ru](mailto:kont07@yandex.ru)

**Жаркова Мария Сергеевна**, к.м.н., заведующая отделением гепатологии, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; [zharkovamria@mail.ru](mailto:zharkovamria@mail.ru)

**Маевская Марина Викторовна**, д.м.н., профессор, врач лечебно-диагностического отделения №3, Университетская клиническая больница №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; [mvmavskaya@me.com](mailto:mvmavskaya@me.com)

**Колотева Светлана Николаевна**, врач-терапевт, Хабаровская районная больница №24; 680510, Россия, Хабаровский край, с. Тополево, ул. Школьная, д. 8, лит. А; <https://orcid.org/0000-0001-9888-768X>; [svetysik2103shab@mail.ru](mailto:svetysik2103shab@mail.ru)

**Сарсенбаева Айман Силкановна**, д.м.н., главный внештатный гастроэнтеролог Управления здравоохранения администрации г. Челябинска, профессор кафедры терапии, Институт дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>; [aiman-ss@yandex.ru](mailto:aiman-ss@yandex.ru)

**Ткаченко Лариса Ивановна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-9343-4005>; [larisa308@mail.ru](mailto:larisa308@mail.ru)

**Аронова Ольга Викторовна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31; <https://orcid.org/0000-0001-8747-2876>; [olga-aronova@yandex.ru](mailto:olga-aronova@yandex.ru)

**Цветева Екатерина Кирилловна**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; врач ультразвуковой диагностики, заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Щёлковская областная больница; 141100, Россия, Московская обл., Щёлково, ул. Парковая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-1323-1751>; [vrachiska89@mail.ru](mailto:vrachiska89@mail.ru)

**Трофимовская Наталья Игоревна**, аспирант кафедры внутренних болезней, врач-гастроэнтеролог, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7681-6423>; [n.trofimovskaya@mail.ru](mailto:n.trofimovskaya@mail.ru)

**Information about the authors:**

**Igor N. Tikhonov**, Teaching Assistant of Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist, Department of Hepatology, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>; [antihbs@gmail.com](mailto:antihbs@gmail.com)

**Vladimir T. Ivashkin**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief External Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russia, the President of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; [kont07@yandex.ru](mailto:kont07@yandex.ru)

**Maria S. Zharkova**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Hepatology, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; [zharkovamria@mail.ru](mailto:zharkovamria@mail.ru)

**Marina V. Maevskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Physician of Diagnostic and Treatment Department No. 3, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; [mvmavskaya@me.com](mailto:mvmavskaya@me.com)

**Svetlana N. Koloteeva**, General Physician, Khabarovsk Regional Hospital No. 24; 8, letter A, School St., vil. Topolevo, Khabarovsk Region, 680510, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9888-768X>; [svetysik2103shab@mail.ru](mailto:svetysik2103shab@mail.ru)

**Aiman S. Sarsenbaeva**, Dr. Sci. (Med.), Chief External Gastroenterologist of Chelyabinsk Health Care Authority, Professor of Therapy Department, Institute of Continuing Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>; [aiman-ss@yandex.ru](mailto:aiman-ss@yandex.ru)

**Larisa I. Tkachenko**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9343-4005>; [larisa308@mail.ru](mailto:larisa308@mail.ru)

**Olga V. Aronova**, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Polyclinic No. 3 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 31, Grokholsky lane, Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8747-2876>; [olga-aronova@yandex.ru](mailto:olga-aronova@yandex.ru)

**Ekaterina K. Tsvetaeva**, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; Ultrasonic Medical Investigation Specialist, Head of Department of Ultrasonic Diagnosis, Shchelkovo regional hospital; 10, Parkovaya St., Shchelkovo, Moscow Region, 141100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1323-1751>; [vrachiska89@mail.ru](mailto:vrachiska89@mail.ru)

**Natalia I. Trofimovskaya**, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Gastroenterologist, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7681-6423>; [n.trofimovskaya@mail.ru](mailto:n.trofimovskaya@mail.ru)

## Мужское здоровье и остеопороз: современные возможности лечения и профилактики

**Е.В. Бирюкова**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)

**М.В. Шинкин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1548-1487>, [jendis@ya.ru](mailto:jendis@ya.ru)

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

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

### Резюме

Традиционно остеопороз (ОП) рассматривался как патология, преимущественно свойственная женщинам постменопаузального возраста и мужчинам преклонного возраста, и проблеме этого заболевания среди лиц мужского пола до недавнего времени не придавалось достаточного значения. Вместе с тем в настоящее время ОП у мужчин общепризнанно считается важной проблемой современного здравоохранения. С учетом этиологических, патогенетических характеристик различают первичный и вторичный ОП. В структуре мужского ОП до 40–60% всех случаев приходится на вторичную форму. Одной из частых причин потери костной массы у мужчин является гипогонадизм. Исходно лица мужского пола обладают большой костной массой по сравнению с женщинами и, соответственно, большей прочностью костей. У мужчин в возрасте старше 50 лет не наблюдается быстрой потери костной массы, как у женщин после менопаузы, снижение массы кости происходит линейно и постепенно. С возрастом у мужчин наблюдается относительное сохранение количества трабекул на фоне их более выраженного истончения, связанных со снижением активности образования остеобластов. Хотя распространенность ОП среди мужчин значительно ниже, чем среди женщин, клинические последствия ОП для мужчин имеют большое значение. Профилактика ОП и низкотравматических переломов является доминирующей стратегией в антиостеопоретической терапии. Согласно действующим рекомендациям по лечению ОП у мужчин препаратами выбора являются бисфосфонаты (БФ). Золендроновая кислота является высокоэффективным азотсодержащим БФ – первым препаратом для однократного ежегодного введения. Внутривенное введение золендроновой кислоты так же эффективно снижает риск переломов у мужчин, как и у женщин.

**Ключевые слова:** остеопороз, мужской пол, золендроновая кислота, бисфосфонаты, переломы костей

**Для цитирования:** Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Мужское здоровье и остеопороз: современные возможности лечения и профилактики. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):120–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-120-129>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Men's health and osteoporosis: modern treatment and prevention options

**Elena V. Biryukova**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)

**Mikhail V. Shinkin**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1548-1487>, [jendis@ya.ru](mailto:jendis@ya.ru)

<sup>1</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

### Abstract

Osteoporosis (OP) has traditionally been seen as a pathology that mainly occurs in postmenopausal women and elderly men, and until recently, the problem of this disease among males has not been given sufficient priority. At the moment, however, OP in men is widely acknowledged to be an important issue of modern health care. Given the etiological and pathogenetic characteristics, two categories of OP have been identified: primary and secondary. In the structure of male OP, the secondary category of OP accounts for up to 40-60 % of all cases. Hypogonadism is one of the common causes of bone loss in men. Initially, males develop a larger bone mass compared to women and, accordingly, greater bone strength. Men over the age of 50 do not undergo rapid bone mass loss, as women do after menopause, and the bone mass decreases more gradually, in a linear manner. With ageing, the trabecular number (Tb.N) in men are relatively maintained with underlying more pronounced thinning of Tb. N associated with decreased osteoblast-forming activity. Although the prevalence of OP among men is significantly lower than among women, the clinical consequences of OP in men are of a great importance. The primary strategy of the anti-osteoporotic therapy is to prevent OP and low-traumatic fractures. According to the current guidelines for the treatment of OP in men, bisphosphonates (BP) are the drugs of choice. Zoledronic acid is a highly effective nitrogen-containing BP, the first drug to be injected once a year. Intravenous injection of zoledronic acid is as effective in reducing the risk of fractures in men as in women.

**Keywords:** osteoporosis, male sex, zoledronic acid, bisphosphonates, bone fractures

**For citation:** Biryukova E.V., Shinkin M.V. Men's health and osteoporosis: modern treatment and prevention options. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):120–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-120-129>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике многие специалисты неизбежно сталкиваются с проблемой остеопороза (ОП), что обусловлено растущей распространенностью этой патологии, особенно с учетом постарения населения, более широкими диагностическими возможностями. Это заболевание имеет большое медико-социальное значение, поскольку приводит к огромным экономическим потерям общества в целом [1, 2]. До развития осложнений ОП практически не имеет клинических симптомов, что определяет целесообразность проведения мероприятий, направленных на раннее выявление заболевания. Важная особенность ОП заключается в снижении прочности кости, из-за которой многим пациентам со временем придется испытать опасные осложнения этого заболевания – переломы при минимальных травмах. Ежегодно в мире по причине ОП возникает 8,9 млн переломов, которые могут привести к необратимой потере трудоспособности [3]. После возникновения первого перелома запускается так называемый каскад переломов, при этом риск повторного остеопоретического перелома (ОП перелома) значительно возрастает [4].

Традиционно ОП рассматривался как патология, преимущественно свойственная женщинам постменопаузального возраста и мужчинам преклонного возраста, и проблеме этого заболевания среди лиц мужского пола не придавалось достаточного значения. К тому же в силу скрытого течения ОП (до возникновения ОП перелома) не всегда привлекает внимание ни самого пациента, ни врача, ввиду чего остается нераспознанным, особенно у лиц мужского пола, поскольку специалисты не всегда осведомлены о необходимости обследовать мужчин на предмет ОП [5, 6]. При этом пациент, перенесший ОП перелом, не всегда получает антиостеопоретическую терапию, а мужчины реже, чем женщины, получают терапию [7]. Метаанализ литературы показывает, что ОП у мужчин недооценивается и недостаточно лечится в рамках как первичной, так и вторичной профилактики низкотравматических переломов [8].

В настоящее время ОП у мужчин признается важной проблемой современного здравоохранения [9]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, около 4–6% мужчин старше 50 лет страдают ОП, а остеопения выявляется значительно чаще. У мужчин после 50 лет пожизненный риск перелома колеблется от 13 до 25%, что ниже такового для женщин (до 50%) [10, 11].

С учетом этиологических, патогенетических характеристик различают первичный и вторичный ОП, преобладающей формой является первичный ОП – самостоятельное заболевание, которое развивается в любом возрасте, но чаще встречается у женщин в постменопаузе [6, 8, 9]. На долю вторичных форм в общей структуре ОП приходится около 15–20%; в большинстве случаев это проявление других заболеваний или следствие приема ряда лекарственных средств, отрицательно воздействующих на костную ткань [12–14]. В структуре мужского ОП до 40–60% всех случаев приходится на вторичную форму, причем потенциальный риск переломов при вторичном

ОП сопоставим с таковым при первичной форме заболевания. Следовательно, перед принятием решения о лечении ОП у мужчин необходимо тщательно проанализировать и попытаться устранить возможные факторы риска, которые могли способствовать развитию ОП [8, 10].

Одной из частых причин потери костной массы у мужчин является гипогонадизм (16–30% случаев), наблюдающийся примерно у 20–30% мужчин с переломами позвонков и у 50% пожилых мужчин с переломами бедра [15, 16]. Стероидный ОП относится к наиболее тяжелым формам вторичного ОП. Эндогенный гиперкортицизм – достаточно редкая патология, самую частую проблему представляет ОП вследствие лечения фармакологическими дозами глюкокортикоидов (ятрогенный гиперкортицизм). Прочность костной ткани начинает снижаться уже на ранних этапах такой фармакотерапии, а ОП переломы наблюдаются у 30–50% пациентов. Наиболее высокий риск существует у пациентов, принимающих препараты этого класса в дозе 7,5 мг/сут и более (в эквиваленте к преднизолону) [12, 13].

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ КОСТНОЙ МАССЫ У МУЖЧИН

Исходно мужчины обладают большей костной массой по сравнению с женщинами, и, соответственно, большей прочностью костей. Интересно, что в период полового созревания у лиц мужского пола наблюдаются более выраженное периостальное формирование на фоне синергичного анаболического действия андрогенов, гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) на костную массу и, следовательно, увеличение размера и прочности кости [17, 18]. У лиц женского пола в пубертатный период, наоборот, преобладает образование эндостальной кости (эндокортикальное формирование), поскольку эстрогены подавляют периостальный остеогенез, что приводит к формированию более узкой костномозговой полости и меньшему диаметру кости [17].

Снижение секреции тестостерона у мужчин старшего возраста происходит значительно медленнее, и быстрой потери костной массы, как у женщин в период перименопаузы на фоне нарастания дефицита эстрогенов, нет. Как следствие, увеличение частоты ОП переломов с возрастом у мужчин отсрочено на 5–7 лет по сравнению с женщинами [9, 10]. Причем концентрация тестостерона у мужчин обратно коррелирует с риском переломов [19]. Андрогены также имеют важное влияние на развитие мышечной массы, которая также больше у лиц мужского пола и снижает риск падения. Возрастной дефицит андрогенов играет ведущую роль в саркопении, ассоциированной с риском падений и ОП переломами [20].

Дефицит половых стероидов может быть объединяющим фактором в патофизиологии ОП [8, 21]. Увеличение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с возрастом может стать основной причиной снижения уровня половых стероидов у мужчин, что, в свою очередь, приводит к снижению концентрации биодоступного тестостерона и эстрогенов. Возрастное снижение уровня тестостерона у мужчин происходит медленно

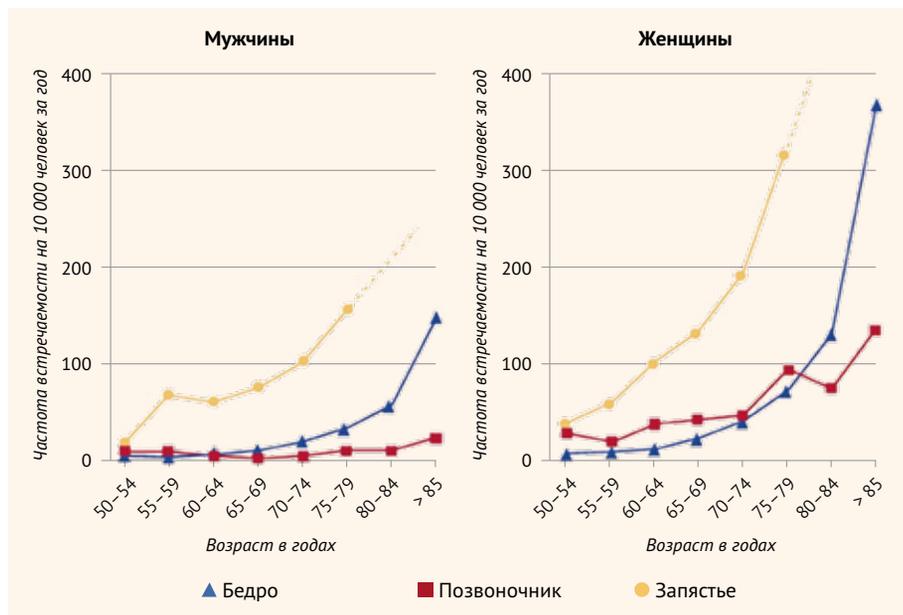
по сравнению с достаточно быстрым снижением уровня эстрогенов у женщин после наступления менопаузы. Характер потери костной массы у мужчин, по-видимому, отличается от такового у женщин [8, 21, 22]. По данным исследований, у мужчин наблюдается относительное сохранение количества трабекул, но при этом их более выраженное, чем у женщин, истончение, ассоциированное со снижением активности образования остеобластов. Благодаря лучшей сохранности микроструктуры губчатой кости у мужчин наблюдается более низкая частота переломов в сравнении с женщинами [22, 23].

У мужчин в возрасте 50+ не наблюдается быстрой потери костной массы, как у женщин в годы после менопаузы, снижение массы кости происходит линейно и постепенно (рис. 1) [24]. Изучение ежегодной потери костной массы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) шейки бедренной кости у 769 мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше ( $n = 769$ ) показало, что МПК (минеральная плотность костной ткани) снижается в среднем на 0,82% в год у мужчин и на 0,96% в год у женщин, наибольший спад кривой МПК наблюдается у женщин в возрасте 65–69 лет, а у мужчин в возрасте 74–79 лет [25]. Уже к 65–70 годам лица обоего пола теряют костную массу с одинаковой скоростью, что повышает риск ОП переломов [2, 22].

## ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА – НИЗКОТРАВМАТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ

Уменьшение массы и изменение микроархитектоники кости приводят к нарастающему снижению МПК, из-за чего со временем многим пациентам придется испытать осложнения ОП – низкотравматические переломы, которые, с одной стороны, могут привести к необратимой потере

- **Рисунок 1.** Частота встречаемости различных остеопоретических переломов различной локализации в зависимости от пола
- **Figure 1.** Incidence of different osteoporetic fractures of different localization depending on gender



трудоспособности, но с другой – их можно предотвратить своевременными нефармакологическими и фармакологическими вмешательствами. Согласно исследованиям, у 30% мужчин и 56% женщин в возрасте 60 лет, не получающих никакой профилактической терапии, в последующие годы жизни возникнет как минимум один ОП перелом [25, 26].

Средний возраст, при котором возникают ОП переломы у мужчин, примерно на 5–10 лет старше, чем у женщин, в зависимости от типа перелома; пожизненный риск переломов у мужчин составляет 10–25%, при этом наиболее опасны переломы проксимального отдела бедра, не только приводящие к инвалидизации, но и угрожающие жизни [4, 27]. Хотя распространенность ОП среди мужчин значительно ниже, чем среди женщин, клинические последствия ОП для мужчин имеют большое значение: смертность после перелома шейки бедра и потеря независимости выше у лиц мужского пола, чем у женского [4, 28, 29]. Согласно различным исследованиям, смертность в течение первого года после перелома бедра составляет 31–43% у мужчин и 17–31% у женщин [28, 30].

На фоне прогнозируемого роста продолжительности жизни в РФ в ближайшие годы будет наблюдаться рост случаев низкотравматических ОП переломов; в частности, к 2035 г. у мужчин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости вырастет на 36%, у женщин – на 43% [31].

## ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У МУЖЧИН

Клинические проявления ОП могут длительное время отсутствовать, поэтому диагностировать его до развития ОП перелома достаточно сложно, однако можно выявить пациентов, входящих в группу риска и предотвратить в дальнейшем прогрессирование заболевания [31–33].

В настоящее время при сборе жалоб и анамнеза в группе всех женщин в постменопаузальном периоде и мужчин старше 50 лет необходимо оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность низкотравматического перелома с использованием алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – инструмент оценки риска перелома) как скрининга для выявления групп с высокой вероятностью переломов [33]. Ключевые клинические факторы риска ОП переломов, доказавшие свой независимый вклад в МПК, включенные в алгоритм FRAX, представлены в табл. 1.

У лиц обоего пола возраст, предшествующий низкотравматический перелом и МПК шейки бедра составляют значительную долю риска ОП переломов с дальнейшим независимым вкладом дополни-

● **Таблица 1.** Факторы риска, включенные в модель расчета вероятности переломов Всемирной организации здравоохранения (FRAX) [33]

● **Table 1.** Risk factors included in the World Health Organization Fracture Risk Assessment tool (FRAX) [33]

Факторы риска, включенные в инструмент FRAX	
Возраст	Ревматоидный артрит
Пол	Переломы бедра у родителей в анамнезе
Предшествующий ОП перелом (включая переломы позвонков с клинической картиной и без нее)	Вторичные причины остеопороза: сахарный диабет 1-го типа, несовершенный остеогенез взрослых, длительно нелеченый тиреотоксикоз, гипогонадизм или преждевременная менопауза (< 40 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническая болезнь почек
МПК шейки бедра	Курение (на данный момент)
Низкий индекс массы тела (ИМТ, кг/м <sup>2</sup> )	Прием алкоголя (3 порции/сут или более)
Пероральный прием глюкокортикоидов ≥ 5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение > 3 мес. (вне зависимости от давности)	

тельных факторов риска. Существуют и другие факторы риска. Среди последних у мужчин имеют значение прием кортикостероидов, чрезмерное употребление алкоголя, гипогонадизм. В последнее время становятся актуальными и другие причины, связанными с андрогенной депривацией при раке предстательной железы (РПЖ), с антиретровирусной терапией у ВИЧ-инфицированных пациентов, с иммуносупрессивной терапией у пациентов с трансплантированными органами, что увеличивает риски ОП переломов [5, 8].

РПЖ – наиболее часто встречаемая опухоль мочеполовой системы у мужчин, в комплексном лечении которой широко применяется андрогендепривационная терапия (АДТ). Наибольшее число заболевших находятся в возрасте 50–70 лет. Среди больных РПЖ, получающих АДТ, гипогонадизм является основным фактором риска развития ОП. Частота переломов может достигать 20% в первые 5 лет терапии АДТ. Переломы на фоне АДТ являются самостоятельными предикторами, уменьшающими выживаемость при РПЖ [34].

Распространенность ОП переломов коррелирует со значениями МПК. В проспективном 10-летнем исследовании J.A. Cauley et al. с участием 6000 пожилых мужчин изучались факторы риска перелома шейки бедра. Пожилой возраст (≥ 75 лет), низкий уровень МПК шейки бедра, курение в настоящее время, более высокий рост и потеря роста с 25 лет, переломы в анамнезе, использование трициклических антидепрессантов, инфаркт миокарда или стенокардия в анамнезе, гипертиреоз, болезнь Паркинсона, более низкое потребление белка были связаны с повышенным риском перелома шейки бедра. У мужчин с МПК в диапазоне ОП при наличии 4 или более из этих факторов частота переломов бедра была примерно в 30 раз выше, чем у мужчин с нормальной МПК и без указанных факторов риска [35].

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Очевидно, что профилактика ОП и низкотравматических переломов является доминирующей стратегией в антиостеопоретической терапии. К тому же профилактические мероприятия неоспоримо менее финансово обременительны в сравнении с затратами на длительную реабилитацию после ОП переломов (табл. 2) [36].

● **Таблица 2.** Выраженность антипереломного эффекта у антиостеопоретических препаратов, зарегистрированных для лечения постменопаузального остеопороза ([36] с изменениями)

● **Table 2.** Intensity of anti-fracture effect of anti-osteoporotic drugs registered for the treatment of postmenopausal osteoporosis ([36] with changes)

Препарат	Область воздействия			
	Вертебральные переломы	Невертебральные переломы	Переломы бедра	Переломы предплечья
Алендронат	+++	+++	+++	+
Ибандронат	+++	++	+	–
Ризедронат	+++	+++	+++	+
Золедроновая кислота	+++	+++	+++	–
Деносумаб	+++	+++	+++	–
Терипаратид	+++	++	+	–
Ралоксифен	+++	–	–	–

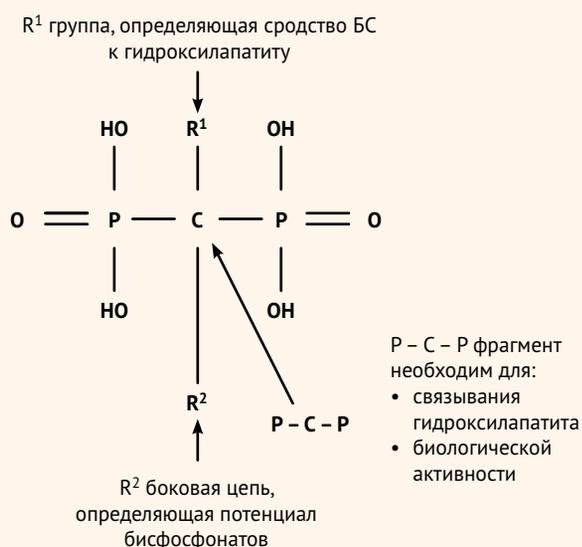
Примечание. +++ – уровень доказательности высокий; ++ – уровень доказательности средний; + – уровень доказательности низкий; – – доказательства отсутствуют или недостаточны.

Анализ всех проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы длительностью не менее 3 лет, проведенных с целью определения антипереломного эффекта антиостеопоретических препаратов, показывает, что их применение позволяет снижать относительный риск вертебральных переломов на 30–70%, а переломов бедра – на 30–51% [36, 37].

Сегодня невозможно представить фармакотерапию ОП без использования бисфосфонатов (БФ). Широкая доказательная база позволила включить БФ в действующие рекомендации как лекарственные средства первой линии для лечения различных форм ОП [5, 16, 33]. Наиболее эффективным препаратом этой группы считается золедроновая кислота (по 5 мг внутривенно капельно 1 раз в 12 мес.), показанием для назначения которой является постменопаузальный ОП, ОП у мужчин и ОП на фоне приема глюкокортикоидов (ГК) [38–40].

БФ увеличивают МПК у мужчин и оказывают влияние на маркеры метаболизма костной ткани подобно действию у женщин. В клинических исследованиях показано, что БФ

● **Рисунок 2.** Химическая структура бисфосфонатов  
 ● **Figure 2.** Chemical structure of bisphosphonates



● **Таблица 3.** Сравнительная активность бисфосфонатов  
 ● **Table 3.** Comparative activity of bisphosphonates

Активность	Препарат
1 x	этидронат
10 x	клодронат, тилудронат
100 x	памидронат
1000 x	алендронат
10 000 x	золедронат, ибандронат, ризедронат

эффективны и безопасны у мужчин с первичным и вторичным ОП, включая гипогонадизм и стероидный ОП [41–43].

БФ представляют собой стабильные аналоги природных неорганических фосфатов, устойчивые, в отличие от пирофосфата, к ферментам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Химическую структуру БФ отличает замена атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (Р – С – Р), а также наличие в боковых цепях двух радикалов: R<sup>1</sup>-ОН – группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксиапатитом, и R<sup>2</sup> – определяющая воздействие лекарственных средств на костные клетки (рис. 2) [44]. Селективное влияние БФ на костную ткань обусловлено высоким сродством препаратов к кристаллам костного гидроксиапатита, как следствие – их высокая способность откладываться в зонах образования новой кости, где интенсивно протекают процессы ремоделирования [45].

Золендроновая кислота стала первым препаратом для однократного ежегодного введения в лечении ОП [46]. Антирезорбтивный потенциал золедроната в 10 000 раз превышает потенциал БФ первого поколения, воздействие золедроновой кислоты на костную ткань сходно с таковым для других БФ (табл. 3) [47]. Среди БФ золендроновая кислота обладает наибольшей способностью связываться с гидроксиапатитом кости.

Молекула золендроновой кислоты имеет в своей структуре два атома азота в пятичленном гетероцикле в позиции R<sup>2</sup> [46]. В ряду БФ азотсодержащие средства (амино-БФ) являются более сильными ингибиторами остеокластической активности и остеолизиса по сравнению с препаратами, не содержащими в своей структуре азота [45]. Золендроновая кислота, как и другие амино-БФ, блокирует синтез фарнезилдифосфатсинтазы, что нарушает обменные процессы остеокласта, разрывая его сцепление с костной поверхностью и ускоряя апоптоз клетки. Одновременно отмечается потеря клетками – предшественниками остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Воздействие на остеокласты приводит к замедлению резорбции костной ткани, изменению баланса костного ремоделирования в сторону формирования костной ткани [40, 45].

ОП является хроническим заболеванием, лечение которого представляет длительный процесс, поэтому от приверженности пациента к режиму лечения напрямую зависит и прогноз недуга. Между тем будет ли пациент регулярно принимать препарат, зависит не только от его эффективности, переносимости, но и от удобства применения. Существенным аргументом в пользу золендроновой кислоты, обеспечивающим приверженность пациентов антиостеопоретической терапии, является возможность применения препарата в дозе 5 мг методом однократной внутривенной инфузии 1 раз в год [22, 24]. Режим применения препарата золендроновой кислоты способствует уменьшению числа побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ, характерных для применения пероральных форм БФ.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

За время, прошедшее с момента появления золендроновой кислоты в клинической практике, накоплена мощная доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности этого амино-БФ в лечении различных форм ОП [6, 28, 29]. Согласно действующим рекомендациям по лечению ОП у мужчин препаратами выбора являются БФ [33, 36, 40, 41].

ОП – это основная причина переломов шейки бедра, последствия которых катастрофические: 1/5 пациентов погибает в течение полугода, у 1/2 выживших после перелома бедра снижается качество жизни, а 1/3 нуждаются в длительном уходе и теряют независимость [4, 24, 27]. Значительный интерес представляет многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование HORIZON-RFT (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial) с участием 2127 пациентов (76,7% женщин и 23,3% мужчин), ранее подвергшихся хирургическому лечению перелома шейки бедренной кости, в котором изучали влияние терапии золедроновой кислотой на частоту новых клинических переломов и показатели летальности [48]. Инфузию

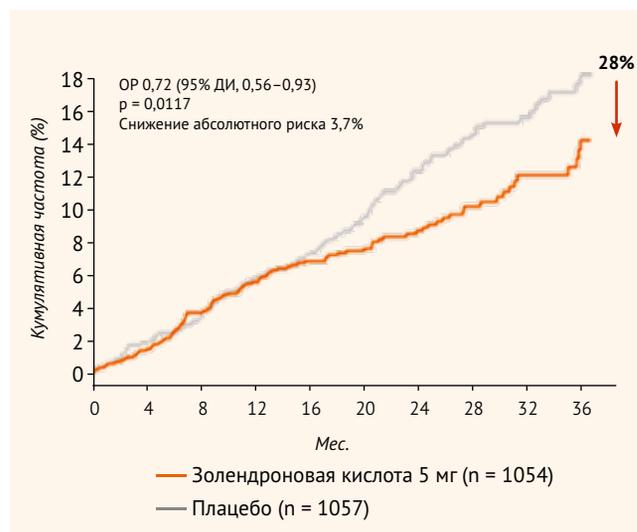
золедроновой кислотой проводили через 90 дней после остеосинтеза. Риск развития новых патологических переломов бедра снизился на 35%, отмечено снижение на 28% смертности по разным причинам по сравнению с группой плацебо (рис. 3), что подтверждает высокую клиническую эффективность золедроновой кислоты у такой категории пациентов с ОП. Применение золедроновой кислоты приводило к увеличению минерализации бедра: МПК в проксимальных отделах бедренной кости была существенно выше в этой группе. В исследовании продемонстрирована эффективность применения золедроновой кислоты у пациентов после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, у которых наблюдалось снижение частоты новых клинически выраженных переломов и летальных исходов.

Эффективность золедроновой кислоты в отношении новых ОП переломов оценивалась в исследовании S. Voonen et al. с участием 1200 мужчин в возрасте 50–85 лет, которые получали золедроновую кислоту или плацебо в течение двухлетнего периода и дополнительно препараты кальция и витамин D [49]. К концу исследования у мужчин, получавших золедроновую кислоту, наблюдалось снижение на 67% риска морфометрических вертебральных переломов позвонков (1,6% в группе лечения против 4,9% для плацебо; относительный риск (ОР) 0,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,70;  $p = 0,002$ ) по сравнению с группой плацебо. МПК была выше у мужчин, получавших золедроновую кислоту ( $p < 0,05$  для обоих сравнений), по сравнению с плацебо. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у пациентов, получавших золедроновую кислоту, фиксировалось меньше переломов позвонков от умеренной до тяжелой степени ( $p = 0,03$ ), а также меньшая потеря роста ( $P = 0,002$ ). Важно отметить, что результаты были аналогичными у пациентов с андрогенным дефицитом. Группы лечения золедроновой кислотой и плацебо существенно не различались по частоте летальных исходов (2,6 и 2,9% соответственно) или серьезным нежелательным явлениям (25,3 и 25,2%).

Клинический опыт свидетельствует, что золендронат высокоэффективен при большинстве форм ОП, включая стероидный [50, 51]. В частности, в исследовании D.M. Reid et al., в котором золендронат или ризедронат назначался 833 мужчинам и женщинам, получавшим преднизолон в суточной дозе  $\geq 7,5$  мг [50], участники клинического исследования в зависимости от продолжительности применения кортикостероидов ( $\leq 3$  или  $> 3$  мес.) были стратифицированы в две подгруппы: профилактики и лечения. Спустя 1 год после лечения золендронатом отмечено достоверно большее повышение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с ризедронатом (4,06 против 2,71% соответственно,  $p = 0,0001$ ); аналогичная ситуация касалась МПК бедра (1,45 против 0,39% соответственно,  $p = 0,005$ ). Подобные результаты были получены и в подгруппе профилактики. По данным другого сравнительного исследования золедроновая кислота увеличивает МПК у мужчин, принимающих пероральные глюкокортикоиды, в большей степени, чем ризедронат [51].

● **Рисунок 3.** Снижение риска общей смертности при применении препарата золедроновой кислоты у пациентов после перелома бедренной кости

● **Figure 3.** Reduction in the risk of all-cause mortality with zoledronic acid in patients after a hip fracture



Согласно крупному метаанализу J. Zhou et al., применение золедроновой кислоты сопровождалось наиболее выраженным в сравнении с другими БФ снижением риска развития вертебральных переломов у мужчин (ОР 0,32; 95% ДИ 0,15–0,69) [39].

### НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ – ОСТЕОСТАТИКС: БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Благодаря расширению знаний в области механизмов развития ОП врачам становятся доступны новые эффективные и безопасные фармпрепараты, позволяющие значительно улучшить возможности лечения ОП и избежать осложнений. В 2019 г. арсенал антиостеопоретической терапии пополнился отечественным препаратом золедроновой кислоты Остеостатикс, который по составу идентичен оригинальному препарату и выпускается в форме готового раствора, содержащего эквивалент 5 мг безводной золедроновой кислоты в 100 мл воды для инъекций (табл. 4). С 2020 г. в рамках импортозамещения этот препарат стал внедряться в клиническую практику. На современном этапе развития здравоохранения РФ применение генерических препаратов в клинической практике является обоснованным как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

В исследовании Н.В. Торопцовой и др. проводилась оценка безопасности и переносимости нового генерического препарата золедроновой кислоты (Остеостатикс) у больных с ОП [38]. Авторы продемонстрировали, что частота нежелательных эффектов (НЭ) находилась на уровне 50,0%, что не превышало таковую при использовании оригинальной золедроновой кислоты в исследованиях реальной клинической практики. Чаще всего отмечался гриппоподобный синдром (ГПС), который практически у всех больных (92,3%) сопровождался повышением тем-

● **Таблица 4.** Препараты золедроновой кислоты  
 ● **Table 4.** Zoledronic acid drugs

Препарат	Показание	Применение
Акласта® Сандоз – готовый раствор	<ul style="list-style-type: none"> <li>• постменопаузный ОП (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внеverteбральных переломов; для увеличения минеральной плотности кости);</li> <li>• профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости;</li> <li>• ОП у мужчин;</li> <li>• профилактика и лечение ОП, вызванного применением глюкокортикоидов;</li> <li>• профилактика постменопаузного ОП (у пациенток с остеопенией);</li> <li>• костная болезнь Педжета</li> </ul>	5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) в/в 1 раз в год
Остеостатикс Фарм-Синтез – готовый раствор		
Резокластин концентрат (5 мг золедроновой кислоты) для приготовления раствора для инфузий 5 мг / 6,25 мл флакон	<ul style="list-style-type: none"> <li>• постменопаузная форма первичного ОП;</li> <li>• сенильная форма первичного ОП;</li> <li>• вторичный ОП;</li> <li>• костная болезнь Педжета</li> </ul>	5 мг в/в 1 раз в год. Перед введением препарат разводят в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальций

пературы тела в среднем до 38,4 °С, у 7,7% – болью в животе и тошнотой, с одинаковой частотой (38,5%) – миалгией и артралгией, а у 15,4% – покраснением и резью в глазах. Большинство НЭ возникли у пациенток, ранее не получавших БФ, и развились в течение первых 48 ч после введения препарата, а разрешились в среднем в течение последующих 2 дней. Для купирования ГПС больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или парацетамол. Реакция острой фазы при введении амино-БФ, к которым относится золедроновая кислота, обусловлена увеличением количества лейкоцитов, уровня IgG, провоспалительных цитокинов, а также активацией и нарастанием числа  $\gamma\delta$ -Т-клеток [52].

Результаты исследования свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности нового препарата золедроновой кислоты, НЭ при применении Остеостатикса встречались с такой же частотой, как и при использовании оригинального препарата в клинической практике.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЗОЛЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Рекомендуемая доза золендроновой кислоты составляет 5 мг (1 флакон – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Перед введением препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма, что особенно важно для пациентов пожилого возраста, а также для лиц, получающих терапию диуретиками.

До начала применения препарата необходимо оценить расчетную скорость клубочковой фильтрации. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 35$  мл/мин. Назначение золендроновой кислоты пациентам с клиренсом креатинина  $< 35$  мл/мин не рекомендуется из-за недостаточного клинического опыта применения препарата в этой популяции больных.

Гипокальциемия является противопоказанием к назначению лечения золедроновой кислотой; при наличии у больного гипокальциемии необходима обязательная коррекция этого лабораторного сдвига до начала терапии. Дополнительно следует рекомендовать препараты кальция и витамин D.

Поскольку биодоступность, распределение и выведение золедроновой кислоты сходны у больных пожилого возраста и более молодых пациентов, пациентам в возрасте 65 лет и старше не требуется коррекция дозы препарата.

НЭ, которые наиболее часто возникают при терапии золедроновой кислотой, чаще у больных, не получавших ранее терапии БФ по поводу ОП, – это ГПС с повышением температуры, возникающие в первые 3 дня после первичного ввода препарата. Назначение НПВП позволяет легко справиться с указанными явлениями. Также следует отметить появление иногда таких побочных явлений, как головная боль, а также боли в костях и мышцах.

Продолжительность терапии: введение золедроновой кислоты с учетом возраста, анамнеза, наличия переломов и сопутствующих заболеваний рекомендуется минимум в течение 3 лет. Вместе с тем при тяжелом ОП, обусловленном отсутствием желаемого прироста МПК или развитием на фоне лечения низкоэнергетического перелома, терапия может быть продлена до 6 лет. Кроме того, БФ, в частности золедроновую кислоту, можно использовать для поддержания эффекта, полученного при применении терипаратида (после завершения 24 мес. лечения), или для профилактики переломов позвонков после прекращения терапии деносумабом [53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что многолетний опыт лечения препаратом золендроновой кислоты в сочетании с высокой эффективностью в отношении предупреждения переломов, удобный режим применения все чаще останавливают наш выбор для стартовой терапии ОП у мужчин, для поддержания эффекта после прекращения терапии другими классами антиостеопоретических препаратов. Применение современных препаратов золендроновой кислоты в комплексной антиостеопоретической терапии вносит незаменимый вклад в успешное лечение различных форм ОП и способствует решению главной цели – снижению риска низкотравматических переломов. 

Поступила / Received 29.11.2021  
 Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2021  
 Принята в печать / Accepted 16.12.2021

- Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi M.H., Rabieenia E., Shohaimi S, Mohammadi M. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):609. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367(9527):2010–2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68891-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68891-0).
- Johnell O, Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–1733. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4>.
- Caulley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C., Scott J.C., Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):556–561. <https://doi.org/10.1007/s001980070075>.
- Ebeling P.R. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1474–1482. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0707217>.
- Kanis J.A., Bianchi G., Bilezikian J.P., Kaufman J.M., Khosla S., Orwoll E., Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(11):2789–2798. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1632-z>.
- Kiebzak G.M., Beinart G.A., Perser K., Ambrose C.G., Siff S.J., Heggenes M.H. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2217–2222. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2217>.
- Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L., Bisaccia M., Ceccarini P., Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2105. <https://doi.org/10.3390/ijms22042105>.
- Wu H., Sun Z., Tong L., Wang Y., Yan H., Sun Z. Bibliometric analysis of global research trends on male osteoporosis: a neglected field deserves more attention. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):154. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-01016-2>.
- Bilezikian J.P. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3431–3444. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6060>.
- Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. *Остеопороз и остеопатии*. 2011;14(2):3–6. <https://doi.org/10.14341/osteo201123-6>.
- Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract*. 2006;12(4):436–445. <https://doi.org/10.4158/EP.12.4.436>.
- Wolf A.D. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):370–375. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328133f5c7>.
- Wu Q., Qu W., Crowell M.D., Hentz J.G., Frey K.A. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):753–763. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1813>.
- Ryan C.S., Petkov V.I., Adler R.A. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1845–1853. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1421-0>.
- Porcellini T., Maffezzoni F., Pezzaioli L.C., Delbarba A., Cappelli C., Ferlin A. Male osteoporosis: diagnosis and management – should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis? *Eur J Endocrinol*. 2020;183(3):R75–R93. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0034>.
- Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4576–4584. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7960>.
- Khosla S., Riggs B.L., Atkinson E.J., Oberg A.L., McDaniel L.J., Holets M. et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):124–131. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050916>.
- Bachrach B.E., Smith E.P. The role of sex steroids in bone growth and development: Evolving new concepts. *The Endocrinologist*. 1996;6(5):362–368. Available at: [https://journals.lww.com/theendocrinologist/Abstract/1996/09000/The\\_Role\\_of\\_Sex\\_Steroids\\_in\\_Bone\\_Growth\\_and\\_3.aspx](https://journals.lww.com/theendocrinologist/Abstract/1996/09000/The_Role_of_Sex_Steroids_in_Bone_Growth_and_3.aspx).
- Verschueren S., Gielen E., O'Neill T.V., Pye S.R., Adams J.E., Ward K.A. et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):87–98. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2057-z>.
- Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L. et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):47–54. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.2>.
- Lambert J.K., Zaidi M., Mechanick J.L. Male osteoporosis: epidemiology and the pathogenesis of aging bones. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9(4):229–236. <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0066-z>.
- Golds G., Houdek D., Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol*. 2017;4602129. <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>.
- Khosla S. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):3–10. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1740>.
- Jones G., Nguyen T., Sambrook P., Kelly P.J., Eisman J.A. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *BMJ*. 1994;309(6956):691–695. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6956.691>.
- Guzon-Illescas O., Fernandez E.P., Villarias N.C., Donate F.J.Q., Peña M., Blas C.A. et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):203. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1226-6>.
- Forslen L., Sogaard A.J., Meyer H.E., Edna T., Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):73–78. <https://doi.org/10.1007/s001980050197>.
- Kannegaard P.N., van der Mark S., Eiken P., Abrahamson B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing*. 2010;39(2):203–209. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp221>.
- Wright N.C., Saag K.G., Curtis J.R., Smith W., Kilgore M.L., Morrissey M.A. et al. Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2325–2332. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1684>.
- Wehren L.E., Hawkes W.G., Orwig D.L., Hebel J.R., Zimmerman S.I., Magaziner J. Gender differences in mortality after hip fracture: the role of infection. *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2231–2237. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2231>.
- Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitina O., Ganert O. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7:67–73. <https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3>.
- Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Ткачева О.Н. Остеопороз у пожилых пациентов. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(3):34–40. <https://doi.org/10.14341/osteo12352>.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
- Adler R.A. Management of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy. *Maturitas*. 2011;68(2):143–147. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.11.003>.
- Caulley J.A., Cawthon P.M., Peters K.E., Cummings S.R., Ensrud K.E., Bauer D.C. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2016;31(10):1810–1819. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2836>.
- Crandall C.J., Newberry S.J., Diamant A., Lim Y.W., Gellad W.F., Suttrop M.J. et al. *Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/>.
- Зоткин Е.Г. Некоторые особенности лечения бисфосфонатами инволютивно-го остеопороза у людей старшего возраста. *Фарматека*. 2014;(7):25–30. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13446>.
- Торопцова Н.В., Ефремова А.О., Короткова Т.А., Добровольская О.В., Феклистов А.Ю. Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность. *Современная ревматология*. 2021;15(5):62–67. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-62-67>.
- Zhou J., Wang T., Zhao X., Miller D.R., Zhai S. Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):117–128. <https://doi.org/10.1007/s40744-016-0030-6>.
- Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>.
- Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>.
- Rochira V., Antonio L., Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology*. 2018;6(2):272–285. <https://doi.org/10.1111/andr.12470>.
- Orwoll E.S., Binkley N.C., Lewiecki E.M., Gruntmanis U., Fries M.A., Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*. 2010;46(4):970–976. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.12.034>.
- Rogers M.J., Mönkkönen J., Munoz M.A. Molecular mechanisms of actions of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020;139:115493. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493>.
- Santora A.C., Sharma A. Bisphosphonates: Mechanisms of Action and Role in Osteoporosis Therapy. In: Leder B., Wein M. (eds.). *Osteoporosis. Contemporary Endocrinology*. Humana, Cham; 2020. P. 277–307. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_14).
- Rizzoli R. Zoledronic Acid for the Treatment and Prevention of Primary and Secondary Osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(1):3–16. <https://doi.org/10.1177/1759720X09352920>.
- Carbonare L.D., Zanatta M., Gasparetto A., Valenti M.T. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:121–137. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S6285>.
- Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799–1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074941>.

49. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>.
50. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6).
51. Serefoglu E.C., Tandogdu Z. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:219–223. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s7245>.
52. Panagiotakou A., Yavropoulou M., Nasiri-Ansari N., Makras P., Basdra E.K., Papavassiliou A.G., Kassi E.N. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism.* 2020;110:154264. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154264>.
53. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Канис Я.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии.* 2020;23(2):4–21. <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.

## References

1. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L., Behzadi M.H., Rabieenia E., Shohaimi S., Mohammadi M. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):609. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>.
2. Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367(9527):2010–2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68891-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68891-0).
3. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726–1733. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4>.
4. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C., Scott J.C., Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):556–561. <https://doi.org/10.1007/s001980070075>.
5. Ebeling P.R. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1474–1482. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0707217>.
6. Kanis J.A., Bianchi G., Bilezikian J.P., Kaufman J.M., Khosla S., Orwoll E., Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(11):2789–2798. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1632-z>.
7. Kiebzak G.M., Beinart G.A., Perser K., Ambrose C.G., Siff S.J., Heggenes M.H. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2217–2222. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2217>.
8. Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L., Bisaccia M., Ceccarini P., Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2105. <https://doi.org/10.3390/ijms22042105>.
9. Wu H., Sun Z., Tong L., Wang Y., Yan H., Sun Z. Bibliometric analysis of global research trends on male osteoporosis: a neglected field deserves more attention. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):154. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-01016-2>.
10. Bilezikian J.P. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3431–3444. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6060>.
11. Lesnyak O.M. Audit of osteoporosis in Eastern Europe and Central Asia 2010. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2011;14(2):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo201123-6>.
12. Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006;12(4):436–445. <https://doi.org/10.4158/EP.12.4.436>.
13. Woolf A.D. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):370–375. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328133f5c7>.
14. Wu Q., Qu W., Crowell M.D., Hentz J.G., Frey K.A. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *J Bone Miner Res.* 2013;28(4):753–763. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1815>.
15. Ryan C.S., Petkov V.I., Adler R.A. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int.* 2011;22(6):1845–1853. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1421-0>.
16. Porcelli T., Maffezzoni F., Pezzaioli L.C., Delbarba A., Cappelli C., Ferlin A. Male osteoporosis: diagnosis and management – should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis? *Eur J Endocrinol.* 2020;183(3):R75–R93. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0034>.
17. Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4576–4584. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7960>.
18. Khosla S., Riggs B.L., Atkinson E.J., Oberg A.L., McDaniel L.J., Holets M. et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):124–131. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050916>.
19. Bachrach B.E., Smith E.P. The role of sex steroids in bone growth and development: Evolving new concepts. *The Endocrinologist.* 1996;6(5):362–368. Available at: [https://journals.lww.com/theendocrinologist/Abstract/1996/09000/The\\_Role\\_of\\_Sex\\_Steroids\\_in\\_Bone\\_Growth\\_and.3.aspx](https://journals.lww.com/theendocrinologist/Abstract/1996/09000/The_Role_of_Sex_Steroids_in_Bone_Growth_and.3.aspx).
20. Verschueren S., Gielen E., O'Neill T.V., Pye S.R., Adams J.E., Ward K.A. et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):87–98. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2057-z>.
21. Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L. et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):47–54. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.2>.
22. Lambert J.K., Zaidi M., Mechanick J.I., Male osteoporosis: epidemiology and the pathogenesis of aging bones. *Curr Osteoporos Rep.* 2011;9(4):229–236. <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0066-z>.
23. Golds G., Houdek D., Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol.* 2017;4602129. <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>.
24. Khosla S. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):3–10. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1740>.
25. Jones G., Nguyen T., Sambrook P., Kelly P.J., Eisman J.A. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *BMJ.* 1994;309(6956):691–695. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6956.691>.
26. Guzon-Illescas O., Fernandez E.P., Villarias N.C., Donate F.J.Q., Peña M., Blas C.A. et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):203. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1226-6>.
27. Forsen L., Sogaard A.J., Meyer H.E., Edna T., Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int.* 1999;10(1):73–78. <https://doi.org/10.1007/s001980050197>.
28. Kannegaard P.N., van der Mark S., Eiken P., Abrahamson B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing.* 2010;39(2):203–209. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp221>.
29. Wright N.C., Saag K.G., Curtis J.R., Smith W., Kilgore M.L., Morrissey M.A. et al. Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res.* 2012;27(11):2325–2332. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1684>.
30. Wehren L.E., Hawkes W.G., Orwig D.L., Hebel J.R., Zimmerman S.I., Magaziner J. Gender differences in mortality after hip fracture: the role of infection. *J Bone Miner Res.* 2003;18(12):2231–2237. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2231>.
31. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitina O., Ganert O. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2012;7:67–73. <https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3>.
32. Dudinskaya E.N., Braitova N.V., Kuznetsova V.A., Tkacheva O.N. Osteoporosis in the elderly. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2019;22(3):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12352>.
33. Mel'nicenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2017;63(6):392–426. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
34. Adler R.A. Management of osteoporosis in men on estrogen deprivation therapy. *Maturitas.* 2011;68(2):143–147. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.11.003>.
35. Cauley J.A., Cawthon P.M., Peters K.E., Cummings S.R., Ensrud K.E., Bauer D.C. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res.* 2016;31(10):1810–1819. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2836>.
36. Crandall C.J., Newberry S.J., Diamant A., Lim Y.W., Gellad W.F., Suttrop M.J. et al. *Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/>.
37. Zotkin E.G. Some features of bisphosphonate treatment of involutive osteoporosis in older people. *Farmateka.* 2014;7(280):25–30. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/13446>.
38. Toroptsova N.V., Eremova A.O., Korotkova T.A., Dobrovol'skaya O.V., Feklistov A.Yu. Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-62-67>.
39. Zhou J., Wang T., Zhao X., Miller D.R., Zhai S. Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):117–128. <https://doi.org/10.1007/s40744-016-0030-6>.

40. Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>.
41. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>.
42. Rochira V., Antonio L., Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology.* 2018;6(2):272–285. <https://doi.org/10.1111/andr.12470>.
43. Orwoll E.S., Binkley N.C., Lewiecki E.M., Gruntmanis U., Fries M.A., Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone.* 2010;46(4):970–976. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.12.034>.
44. Rogers M.J., Mönkkönen J., Munoz M.A. Molecular mechanisms of actions of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone.* 2020;139:115493. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493>.
45. Santora A.C., Sharma A. Bisphosphonates: Mechanisms of Action and Role in Osteoporosis Therapy. In: Leder B., Wein M. (eds.). *Osteoporosis. Contemporary Endocrinology.* Humana, Cham; 2020, pp. 277–307. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_14).
46. Rizzoli R. Zoledronic Acid for the Treatment and Prevention of Primary and Secondary Osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(1):3–16. <https://doi.org/10.1177/1759720X09352920>.
47. Carbonare L.D., Zanatta M., Gasparetto A., Valenti M.T. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:121–137. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S6285>.
48. Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799–1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074941>.
49. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>.
50. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6).
51. Serefoglu E.C., Tandogdu Z. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:219–223. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s7245>.
52. Panagiotakou A., Yavropoulou M., Nasiri-Ansari N., Makras P., Basdra E.K., Papavassiliou A.G., Kassi E.N. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism.* 2020;110:154264. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154264>.
53. Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S. 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.) <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.

#### Информация об авторах:

**Бирюкова Елена Валерьевна**, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)

**Шинкин Михаил Викторович**, научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических заболеваний, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; [jendis@ya.ru](mailto:jendis@ya.ru)

#### Information about the authors:

**Elena V. Biryukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)

**Mikhail V. Shinkin**, Researcher, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; [jendis@ya.ru](mailto:jendis@ya.ru)

## Биосимиляры инсулинов в клинической практике

**А.Ф. Вербовой** , <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>, [andreyy.verbovoy@rambler.ru](mailto:andreyy.verbovoy@rambler.ru)

**Ю.А. Долгих**, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, [yulyadoll@mail.ru](mailto:yulyadoll@mail.ru)

**Л.А. Шаронова**, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, [lyuda163@mail.ru](mailto:lyuda163@mail.ru)

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

### Резюме

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с высокой распространенностью. При этом основная доля пациентов приходится на СД 2-го типа. Начало заболевания является постепенным, с длительной бессимптомной доклинической стадией. Поэтому необходимо проведение скрининга среди пациентов группы риска. Терапия СД 2-го типа проводится пероральными сахароснижающими препаратами. При невозможности достичь с их помощью адекватного контроля гликемии возможно добавление к терапии базального инсулина, а при истощении собственной секреции инсулина необходимо назначение интенсивной схемы инсулинотерапии. Препараты инсулина различаются по источнику получения, а также по длительности действия: фоновый, или базальный – инсулин средней продолжительности, длительного или сверхдлительного действия, и прандиальный, или пищевой – ультракороткий и короткий инсулины. В настоящее время на фармацевтическом рынке, наряду с оригинальными препаратами инсулинов, появляются их аналоги, или биосимиляры (биоаналоги). Биосимиляр (биоаналог) – это биологический препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Биосимиляры используются во всем мире, причем это касается не только препаратов инсулина, но и других биопрепаратов. Доказательство биоэквивалентности является длительным процессом, обеспечивающим сопоставимость и отсутствие клинически значимых различий между исследуемым и референтным препаратом, и включает доклинические и клинические исследования. Задачей исследований биоаналогов инсулина является подтверждение сопоставимости с референтным, ранее хорошо изученным биопрепаратом. Эффективность и безопасность биосимиляров отечественного производства изучались в ряде клинических исследований, в ходе которых была показана биоэквивалентность препаратов. Эти препараты являются качественными и безопасными, а по своим фармакологическим характеристикам, иммуногенности и эффективности не отличаются от оригинальных препаратов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулин, биосимиляры, биоэквивалентность, безопасность

**Для цитирования:** Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А. Биосимиляры инсулинов в клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):131–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-131-138>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Insulin biosimilars in clinical practice

**Andrey F. Verbovoy** , <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>, [andreyy.verbovoy@rambler.ru](mailto:andreyy.verbovoy@rambler.ru)

**Yulia A. Dolgikh**, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, [yulyadoll@mail.ru](mailto:yulyadoll@mail.ru)

**Lyudmila A. Sharonova**, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, [lyuda163@mail.ru](mailto:lyuda163@mail.ru)

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is an important medical and social problem throughout the world due to its high prevalence. At the same time, the majority of patients have type 2 diabetes. The onset of the disease is gradual, with a prolonged asymptomatic preclinical stage. Therefore, it is necessary to conduct screening among patients at risk. Therapy for type 2 diabetes is carried out with oral hypoglycemic drugs. If it is impossible with their help to achieve adequate glycemic control, it is possible to add basal insulin to therapy, and if the own insulin secretion is depleted, an intensive insulin therapy regimen must be prescribed. Insulin preparations differ in the source of receipt, as well as in the duration of action: background, or basal (insulin of medium duration, long-term or ultra-long-acting) and prandial, or food (ultrashort and short insulin). Currently, along with original insulin preparations, their analogues, or biosimilars (biosimilars), appear on the pharmaceutical market. Biosimilar (biosimilar) is a biological product similar in quality, efficacy and safety parameters to a reference biological medicinal product in the same dosage form and having an identical route of administration. Biosimilars are used all over the world, and this applies not only to insulin preparations, but also to other biological preparations. Proof of bioequivalence is a long-term process that ensures comparability and the absence of clinically significant differences between the study and the reference drug, and includes preclinical and clinical studies. The task of studies of biosimilars of insulin is to confirm the comparability with a reference, previously well-studied biological product. The efficacy and safety of domestically produced biosimilars has been studied in a number of clinical studies, during which the bioequivalence of the drugs was shown. These drugs are of high quality and safe, and their pharmacological characteristics, immunogenicity and effectiveness do not differ from the original drugs.

**Keywords:** diabetes mellitus, insulin, biosimilars, bioequivalence, safety

**For citation:** Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A. Insulin biosimilars in clinical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-131-138>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с высокой распространенностью. При этом основная доля пациентов приходится на СД 2-го типа. Данное заболевание является самым распространенным среди всех эндокринных нарушений. Численность пациентов с СД 2-го типа неуклонно увеличивается. Так, по данным регистра сахарного диабета, на 01.01.2019 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояло около 4,2 млн больных СД 2-го типа [1]. В 2021 г. этот показатель составил уже более 4,5 млн чел., в то время как численность пациентов с СД 1-го типа – 269 тыс. чел., что тоже является достаточно высоким показателем<sup>1</sup>. СД 1-го типа чаще регистрируется у детей и лиц молодого возраста. Хотя в подростковом возрасте встречается и СД 2-го типа. Его распространенность в Российской Федерации в 2013–2016 гг. составила 7,2–8,6 на 100 тыс. подросткового населения, причем заболеваемость растет ежегодно, и прогнозируется ее дальнейшее повышение до 10,0–15,4 на 100 тыс. подросткового населения [2].

СД 2-го типа является независимым предиктором коморбидности пациентов [3]. Кроме того, он является фактором, повышающим риск развития атеросклероза и, соответственно, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, к которым относятся ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность. При этом наиболее важными аспектами прогрессирования атеросклероза являются высокий уровень глюкозы крови и неадекватный гликемический контроль. Развитие микро- и макрососудистых осложнений приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, их ранней инвалидизации и смертности [4, 5].

## СКРИНИНГ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Начало СД 2-го типа постепенное, с длительной бессимптомной доклинической стадией. Долгое время заболевание может оставаться недиагностированным из-за отсутствия клинических проявлений. Часто этот тип заболевания выявляется случайно, в связи с чем уже при постановке диагноза выявляются поздние осложнения диабета. Именно поэтому активное выявление СД 2-го типа для своевременного назначения адекватной сахароснижающей терапии является важной задачей врачей разных специальностей, особенно врачей первичного звена. С этой целью необходимо проведение скрининга среди пациентов группы риска.

Основными факторами риска СД 2-го типа являются:

- возраст старше 40 лет;
- малоподвижный образ жизни;
- наличие избыточной массы тела или ожирения (особенно следует обратить внимание на висцеральный тип распределения жировой ткани);
- наследственная предрасположенность;
- наличие АГ и (или) других сердечно-сосудистых заболеваний;
- дислипидемия: холестерин липопротеидов высокой плотности  $\leq 0,9$  ммоль/л и (или) уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л;
- предшествующие нарушения углеводного обмена: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или нарушение гликемии натощак (НГТ);
- у женщин – в анамнезе гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- синдром поликистозных яичников.

Выявление СД 2-го типа возможно при проведении профилактических осмотров и диспансеризации. Согласно методическим рекомендациям, определение глюкозы крови натощак 1 раз в год входит в перечень методов исследования при проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации<sup>2</sup>.

Также рекомендуется проведение более тщательного обследования пациентов групп риска. Необходимо проведение одного из следующих исследований: определение уровня глюкозы плазмы натощак, случайное определение уровня глюкозы плазмы, исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) всем взрослым с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска, а также всем взрослым старше 40 лет для своевременной диагностики и начала лечения СД 2-го типа или предиабета (табл. 1) [6, 7].

Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает нарушенную гликемию натощак и (или) нарушенную толерантность к глюкозе). Таким пациентам рекомендуется ежегодный скрининг СД 2-го типа. Для этого могут быть использованы следующие тесты: глюкоза плазмы натощак или пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы или HbA1c.

Лицам, имеющим нормальные значения глюкозы плазмы или HbA1c, но имеющим избыточную массу тела и дополнительные факторы риска, либо высокий риск СД 2-го типа при проведении анкетирования (опросник FINDRISC – The Finnish Diabetes Risk Score), а также

<sup>1</sup> Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <http://sd.diaregistry.ru>.

<sup>2</sup> Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Москва, 2021. Режим доступа: <https://mpmo.ru/content/2021/06/Methodicheskoe-posobie-po-PMO-D-vklyuchayayuglublennuyu-D.pdf>.

- **Таблица 1.** Частота обследования при скрининге нарушений углеводного обмена
- **Table 1.** Frequency of examination when screening for carbohydrate metabolism disorders

Возраст населения	Группа скрининга	Частота обследования
Любой взрослый старше 18 лет	С ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> + 1 из факторов риска	При нормальном результате – 1 раз в 3 года; лица с предиабетом – 1 раз в год
Любой взрослый старше 18 лет	Высокий риск при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC ≥ 12)	
Старше 40 лет	С нормальной массой тела в отсутствие факторов риска	

лицам старше 40 лет даже при отсутствии факторов риска для своевременного выявления заболевания рекомендуется проводить скрининг СД 2-го типа не реже 1 раза в 3 года [6, 7].

Выявление нарушенной толерантности к глюкозе (предиабета) уже диктует необходимость назначения препаратов, снижающих инсулинорезистентность, на фоне обязательного лечения ожирения как основного фактора риска развития СД 2-го типа.

Терапия СД 2-го типа проводится пероральными сахароснижающими препаратами. При невозможности адекватного контроля гликемии таблетированными препаратами возможно добавление к пероральной гипогликемической терапии базального инсулина. Истощение собственной секреции инсулина при большой длительности этого типа СД обуславливает назначение интенсивной схемы инсулинотерапии, как при лечении СД 1-го типа.

## ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Инсулин – гормон, вырабатываемый β-клетками поджелудочной железы. Инсулины применяются при лечении СД как 1-го, так и 2-го типа.

Все врачи, которые занимаются лечением пациентов с СД у детей и взрослых (в т.ч. участковые терапевты и педиатры, врачи общей практики), должны иметь представление о видах инсулина и принципах их назначения.

Препараты инсулина различаются по следующим критериям:

- 1) источник получения (человеческий генно-инженерный, аналоги инсулина);
- 2) длительность действия:
  - фоновый, или базальный – инсулин средней продолжительности действия, длительного и сверхдлительного действия;
  - пищевой, или прандиальный – ультракороткий и короткий инсулин [6].

Вне зависимости от источника получения инсулина наиболее важным является высокое качество применяемого препарата. Современные технологии позволяют производить инсулины очень высокой степени очистки.

Увеличение длительности действия препаратов инсулина достигается добавлением к инсулину цинка, белка, полимеров, в результате чего увеличивается время полувыведения препарата за счет удлинения времени его резорбции из депо.

Современные препараты инсулина представлены следующими лекарственными средствами:

1) инсулины человека моноконпонентные, произведенные по ДНК-рекомбинантной технологии (генно-инженерные):

- инсулин средней продолжительности действия: инсулин изофан;
- инсулин короткого действия: инсулин растворимый человеческий;

2) аналоги инсулина ультракороткого действия: инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин глулизин;

3) аналоги инсулина длительного действия: гларгин 100, гларгин 300, детемир;

4) инсулин сверхдлительного действия: деглюдок;

5) готовые смеси инсулина (инсулин короткого или ультракороткого действия и инсулин средней продолжительности действия в различных соотношениях).

Краткая характеристика инсулинов по времени действия представлена в *табл. 2* [8].

### **Инсулины короткого и ультракороткого действия**

дают выраженный гипогликемизирующий эффект, так как быстро всасываются из места инъекции и создают наибольшую концентрацию гормона в крови, необходимую для усвоения принятых с пищей углеводов. В зависимости от ситуации эти препараты инсулина короткого действия могут вводиться подкожно, внутривенно и внутримышечно. Эти инсулины используются при лечении urgentных состояний и в сочетании с инсулинами средней продолжительности или длительного действия.

### **Инсулины средней продолжительности действия.**

В этой группе действие инсулинов длится до 18 ч. Они имеют широкий пик действия, который варьируется у разных больных. В большинстве случаев при введении инсулина средней продолжительности утром пик действия достигается в послеобеденное время. В других случаях при введении вечером пик действия приходится на ночное время – и это наиболее частое время возникновения гипогликемических состояний.

Препараты **инсулина длительного действия** представлены двумя аналогами человеческого инсулина – детемиром и гларгином. Продленный эффект действия инсулина детемир связан с его высокой способностью к самоассоциации и возможностью обратной связи с альбумином в подкожно-жировой клетчатке и в плазме крови. Это замедляет его системную абсорбцию из мест инъекции и обеспечивает низкую вариабельность действия. По данным различных исследований, детемир показал сопоставимую эффективность по сравнению с инсулином сред-

● **Таблица 2.** Характеристика инсулинов по времени действия  
 ● **Table 2.** Characteristics of insulins by time of action

АТХ классификация	Вид инсулина	Международное непатентованное название	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Инсулины быстрого действия для инъекций и их аналоги	Сверхбыстрого действия (аналоги инсулина человека), ИСБД	Инсулин аспарт (+ никотинамид + аргинин)	Через 1–10 мин	Через 45–90 мин	3–5 ч
	Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека), ИУКД	Инсулин аспарт	Через 5–15 мин	Через 1–2 ч	4–5 ч
		Инсулин глулизин			
		Инсулин лизпро 100 ЕД/мл			
Инсулин лизпро 200 ЕД/мл					
	Короткого действия, ИКД	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Через 20–30 мин	Через 2–4 ч	5–6 ч
Инсулины среднего действия для инъекций и их аналоги	Средней продолжительности действия (НПХ-инсулины)	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	Через 2 ч	Через 6–10 ч	12–16 ч
Инсулины длительного действия для инъекций и их аналоги	Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Через 1–2 ч	Не выражен	До 29 ч
		Инсулин гларгин 300 ЕД/мл			До 36 ч
		Инсулин детемир			До 24 ч
	Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Через 30–90 мин	Отсутствует	Более 42 ч

ней продолжительности действия или гларгином при более низкой вариабельности уровня глюкозы крови, благодаря чему уменьшается риск развития гипогликемий, в т. ч. и ночных [9]. Вводится детемир 1 или 2 раза в сутки в зависимости от потребности пациента.

Инсулин гларгин отличается низкой растворимостью в нейтральной среде. В составе препарата он полностью растворим, что обеспечивается кислой средой раствора для инъекций (рН 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку вследствие своей кислотности раствор вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль, а также большую длительность действия. Стоит отметить, что параметры связывания со специфическими рецепторами инсулина гларгина и человеческого инсулина очень близки, и он способен опосредовать биологический эффект, аналогичный эндогенному инсулину. Благодаря плавному профилю добавление инсулина гларгин к предшествующей сахароснижающей терапии способствует улучшению гликемического контроля при низкой частоте гипогликемий, а также при отсутствии прибавки массы тела [10]. Вводится гларгин один раз в сутки всегда в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеча или бедра.

**Готовые смеси инсулина.** Эти препараты сочетают инсулин короткого или ультракороткого действия и инсулин средней продолжительности действия в различных соотношениях: например, 30% инсулина короткого действия и 70% инсулина изофан. Также возможно соотношение 25 и 75%, 20 и 80%. В настоящее время при лечении СД 2-го типа врачи все чаще пользуются промышлен-

ными смесями инсулинов, поскольку для ряда больных использование таких инсулинов удобнее, чем отдельное введение прандиального и фонового инсулинов. Время начала и выраженность пика действия такой смеси зависят от количества короткого инсулина, продолжительность действия составляет 18 ч.

## БИОСИМИЛЯРЫ ИНСУЛИНОВ

В настоящее время отечественный рынок сахароснижающих препаратов неуклонно растет. Это касается не только таблетированных препаратов, но и инсулинов. Наряду с оригинальными препаратами инсулинов появляются их аналоги, или биосимиляры (биоаналоги).

Согласно Положениям о биосимилярах, которые были введены в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в 2010 г.<sup>3</sup> и дополнены поправками в 2019 г., **биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биосимиляр, биоаналог)** – это биологический препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения<sup>4</sup>.

Биосимиляры следует отличать от дженериков. Хотя и дженерики, и биосимиляры – это копии оригинальных препаратов, однако они различаются процессом разработки и проводимыми исследованиями. Дженерики получают с помощью химического синтеза, а биосимиляры – с использованием биотехнологий. Процесс создания

<sup>3</sup> Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/).

<sup>4</sup> Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"» № 475-ФЗ от 27.12.2019 г. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912280038?index=0&rangeSize=1>.

дженерика более простой. Препараты, синтезируемые химическим путем, имеют относительно простые химическую структуру и способ производства. Дженерик – это воспроизведенная копия такого препарата. Она должна содержать активное вещество с той же молекулярной структурой и физико-химическими, фармакокинетическими свойствами, иметь такую же активность, лекарственную форму и путь введения, что и оригинальный препарат. Чтобы считать дженерик идентичным оригинальному препарату, не требуется дополнительных клинических испытаний, достаточно доказательства биоэквивалентности<sup>5</sup>. В связи с этим для дженериков предусмотрена сокращенная процедура регистрации.

В случае с биосимилярами дело обстоит иначе. Биосимиляры являются белками, поэтому для их производства используют методы генной инженерии. В Российской Федерации законодательство полностью согласовано с европейскими стандартами в отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов инсулина<sup>6</sup>. Доказательство биоэквивалентности лекарственных препаратов является длительным процессом, который должен обеспечивать сопоставимость и отсутствие клинически значимых различий между исследуемым и референтным препаратами. Важную роль при этом роль играют исследования клинической фармакологии, направленные на сравнение фармакокинетических и фармакодинамических свойств двух биопрепаратов [11]. Данная процедура включает:

1) доклинические исследования:

- исследования физико-химических свойств для доказательства идентичности действующего вещества (молекулы) референтного инсулина и биоаналога;
- комплекс *in vitro* фармакодинамических исследований для доказательства идентичности механизма действия на клеточных линиях и рецепторах инсулина;

2) клинические исследования – доказательство идентичности биоаналога на людях:

- 1-й этап: исследование фармакокинетики и фармакодинамики – идентичности попадания инсулинов в центральный кровоток, метаболизма и его выведения. Для доказательства биоэквивалентности инсулинов применяется методика гиперинсулинемического зугликемического клэмп-метода, которая является определяющей и включена в комплекс сравнительных исследований, а ее результаты должны быть представлены в регистрационном досье;
- 2-й этап: исследования эффективности, безопасности и иммуногенности у целевой группы пациентов.

Биосимиляр инсулина считается биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических иссле-

дований. Основной задачей исследований биоаналогов инсулина является не изучение их новых свойств, а подтверждение сопоставимости с референтным, ранее хорошо изученным биопрепаратом с доказанной эффективностью и безопасностью. В связи с этим 2-й этап клинического исследования может включать меньшее количество пациентов по сравнению с испытанием оригинальных препаратов [12]. При этом современный аналитический опыт показывает, что не все структурные изменения влияют на функциональную активность и общие биологические свойства молекулы (например, фармакокинетику и иммуногенность) [13–16].

При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с почечной и печеночной недостаточностью и др.) переносятся на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Данное положение закреплено в международных руководствах Европейского медицинского агентства (EMA – European Medicines Agency)<sup>7</sup> и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA – Food and Drug Administration)<sup>8</sup>.

Биосимиляры в настоящее время используют во всем мире: в Европе, Азии, Америке и т. д. [17]. Их применение позволяет снизить затраты на лечение пациентов. Это относится не только к использованию биосимиляров инсулина, но и других препаратов, например, моноклональных антител. Так, в Дании расходы на адалимумаб снизились на 82,8% с сентября по декабрь 2018 г. благодаря переходу на биоаналоги адалимумаба по значительно более низким ценам [18]. А в Великобритании мероприятия по расширению использования биосимиляров привели к экономии при применении таких препаратов, как инфликсимаб, этанерцепт и ритуксимаб [19]. Появление биоподобных инсулинов также может помочь расширить доступ к современным препаратам, расширить возможности индивидуального лечения и снизить затраты на инсулиновую терапию [20]. Так, внедрение биосимиляров инсулина гларгина в первичной медико-санитарной помощи в Великобритании позволили сэкономить 900 тыс. фунтов стерлингов в период с октября 2015 по декабрь 2018 г. [21]. Даже крупные фармацевтические компании выпускают биосимиляры. Например, инсулин Базаглар фирмы «Эли Лилли» – данный препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации [12]. Таким образом, биосимиляры успешно и широко применяются в различных странах, а их использование является экономически выгодным.

<sup>5</sup> U.S. Food and Drug Administration. *Facts about generic drugs*. 2012. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.htm>.

<sup>6</sup> European Medicines Agency. *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues*. 2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf); *European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products*. 2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf).

<sup>7</sup> European Medicines Agency. *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues*. 2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf).

<sup>8</sup> *Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality Related Considerations: Guidance for Industry, Draft FDA guidance*. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/125484/download>.

## БИОСИМИЛЯРЫ ИНСУЛИНА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В настоящее время на отечественном фармацевтиче-ском рынке зарегистрированы биосимиляры препаратов инсулина, которые успешно прошли все необходимые этапы исследований и соответствуют предъявляемым требованиям. В большинстве это препараты производства ООО «Герофарм». К ним относятся:

### 1) рекомбинантные человеческие инсулины:

- инсулин изофан человеческий генно-инженерный (Ринсулин НПХ);
- инсулин человеческий генно-инженерный растворимый (Ринсулин Р);
- инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный (Ринсулин Микс 30/70).

### 2) аналоги инсулинов:

- инсулин лизпро (РинЛиз);
- инсулин лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25);
- инсулин аспарт (РинФаст);
- инсулин гларгин 100 ЕД/мл (РинГлар) [10].

Эффективность и безопасность указанных препара-тов были продемонстрированы в ряде клинических исследований. Для определения безопасности биосими-ляров инсулина проводится оценка иммуногенности препарата, так как появление антител к инсулину может быть связано с антител-ассоциированной инсулиноре-зистентностью, увеличением частоты гипогликемий и ухудшением гликемического контроля [22]. Иммуногенность, наряду с фармакокинетикой и фарма-кодинамикой, является важным показателем для сопо-ставления различий между двумя биопрепаратами. Современные методы и форматы анализа иммуноген-ности позволяют оценивать иммуногенный потенциал новых биопрепаратов в условиях *in vitro* и при необхо-димости возвращаться к доработке процесса производ-ства [23–25]. Накопленный опыт применения биоанало-гов свидетельствует, что иммуногенность не является проблемой в случае выполненного надлежащим обра-зом на предыдущих стадиях отбора, поэтому оконча-тельное подтверждение сопоставимой иммуногенности также может быть оставлено на пострегистрационную фазу [26]. Основной целью сравнительных исследова-ний иммуногенности является демонстрация того, что иммуногенность биоаналога не превышает таковую у оригинального препарата. При проведении многоцен-трового открытого рандомизированного сравнительного исследования безопасности (иммуногенности) и эффек-тивности препаратов Ринсулин НПХ и Хумулин НПХ не было получено статистически значимых различий в концентрациях антител между группами Ринсулин НПХ и Хумулин НПХ ни в одной из точек: скрининг, 12-я и 24-я недели использования. Разница средних измене-ний концентрации антиинсулиновых антител к 24-й неделе по сравнению со скринингом составила 0,27 Ед/мл и не была клинически значимой. Также отсут-ствовали различия по частоте гипогликемических явле-ний, их тяжести, времени наступления и количеству

пациентов с хотя бы одним гипогликемическим эпизо-дом. При этом частота регистрации бессимптомных эпи-зодов гипогликемии в группе Ринсулина НПХ была ниже, чем в группе Хумулина НПХ [27]. Двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики препаратов Ринсулин Р и Хумулин Р также показало эквивалентность этих препаратов [28]. По данным иссле-дования частота нежелательных явлений в обеих груп-пах была сопоставимой. Отмечены синхронное начало действия препаратов, время наступления максимального эффекта и продолжительность действия. Сходность фармакологических характеристик данных типов инсу-линов позволяет экстраполировать эффективность референтного препарата Хумулин Р на Ринсулин Р.

По данным оценки эффективности и безопасности препаратов Ринсулин Р и Ринсулин НПХ при терапии пациентов с СД 2-го типа в условиях реальной клиниче-ской практики было выявлено улучшение показателей углеводного обмена на фоне их применения. Также стоит отметить высокий уровень удовлетворенности пациентов лечением, а использование шприц-ручки «Автопен-классик» для введения данных инсулинов признано паци-ентами удобным, функциональным и безопасным [29].

Аналогичная биоэквивалентность продемонстрирова-на для препарата РинГлар (инсулин гларгин) в сравнении с Лантусом в условиях гиперинсулинемического эуглике-мического клэмпа у пациентов с СД 1-го типа. Данные препараты имели сопоставимые профили фармакокинети-ки и фармакодинамики. Это позволяет экстраполиро-вать эффективность препарата Лантус на препарат РинГлар без проведения полномасштабных клинических исследований сравнительной эффективности. Тем не менее запланировано исследование не худшей имму-ногенности препарата РинГлар по сравнению с препара-том Лантус [30].

Сопоставимость фармакокинетических и фармакоди-намических характеристик биосимиляра инсулина лиз-про (препарат РинЛиз) с соответствующими характери-стическими оригинального препарата Хумалог исследова-лась на 28 здоровых добровольцах также в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. Результаты проведенного исследования подтвердили биоаналогичность данных препаратов по всем параме-трам, в т. ч. и безопасности [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биосимиляры инсулина отечественно-го производства являются качественными и безопасными препаратами, которые по своим фармакологическим характеристикам, иммуногенности и эффективности не отличаются от оригинальных препаратов. Это позволя-ет широко использовать их в клинической практике у пациентов с СД.



Поступила / Received 08.10.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2021  
Принята в печать / Accepted 29.10.2021

## Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4–61. <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. <https://doi.org/10.14341/DM8664>.
3. Сумин А.Н., Корок Е.В., Шеглова А.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):42–49. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890442-49>.
4. Вербова Н.И., Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Галкин Р.А. Микрососудистые осложнения сахарного диабета (лекция). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(4):44–54. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-14006>.
5. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербова Н.И. Диабетическая макроангиопатия. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):139–143. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1 Suppl.):S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. *Сахарный диабет 1 типа у взрослых: клинические рекомендации*. М., 2021. 158 с. Режим доступа: [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy\\_diabet\\_1\\_tipa\\_u\\_vzroslykh.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslykh.pdf).
9. Гирш Я.В. Инсулин детемир и его место в терапии сахарного диабета: результаты 15-летнего использования. *Фарматека*. 2019;26(4):26–35. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.26-35>.
10. Глинкина И.В. Прогностические факторы достижения целевых значений гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших инсулин гларгин (результаты исследования реальной клинической практики SERENITY). *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(5–6):8–16. Режим доступа: [https://www.umedr.ru/upload/iblock/cd0/effektivnaya\\_farmakoterapiya\\_endokrinologiya\\_5\\_6\\_2018.pdf](https://www.umedr.ru/upload/iblock/cd0/effektivnaya_farmakoterapiya_endokrinologiya_5_6_2018.pdf).
11. Li J., Florian J., Campbell E., Schriber S., Bai J.P.F., Weaver J.L. et al. Advancing Biosimilar Development Using Pharmacodynamic Biomarkers in Clinical Pharmacology Studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):40–42. <https://doi.org/10.1002/cpt.1653>.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Майоров А.Ю., Галстан Г.Р., Викулова О.К. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
13. Gabrielson J.P., Kendrick B.S., Young J.A. Universal Qualification of Analytical Procedures for Characterization and Control of Biologics. *J Pharm Sci*. 2020;109(8):2413–2425. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.05.012>.
14. Hickey J.M., Toprani V.M., Kaur K., Mishra R.P.N., Goel A., Oganeyan N. et al. Analytical Comparability Assessments of 5 Recombinant CRM<sub>197</sub> Proteins From Different Manufacturers and Expression Systems. *J Pharm Sci*. 2018;107(7):1806–1819. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.03.002>.
15. Zhang E., Xie L., Qin P., Lu L., Xu Y., Gao W. et al. Quality by Design-Based Assessment for Analytical Similarity of Adalimumab Biosimilar HLX03 to Humira®. *AAPS J*. 2020;22(3):69. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00454-z>.
16. Jasse S., Wang W., Sweet H., Manoukian R., Chow V., Kanakaraj P. et al. Functional and Nonclinical Similarity of ABP 980, a Biosimilar of Trastuzumab. *Pharm Res*. 2019;36(12):177. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2702-8>.
17. Godman B., Haque M., Leong T., Allocati E., Kumar S., Islam S. et al. The Current Situation Regarding Long-Acting Insulin Analogues Including Biosimilars Among African, Asian, European, and South American Countries; Findings and Implications for the Future. *Front Public Health*. 2021;9:671961. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.671961>.
18. Jensen T.B., Kim S.C., Jimenez-Solem E., Bartels D., Christensen H.R., Andersen J.T. Shift from adalimumab originator to biosimilars in Denmark. *JAMA Intern Med*. 2020;180:902–903. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0338>.
19. Davio K. *After biosimilar deals, UK spending on Adalimumab will drop by 75%*. 2018. Available at: <https://www.centerforbiosimilars.com/news/after-biosimilar-deals-uk-spending-on-adalimumab-will-drop-by-75>.
20. Davies M., Dahl D., Heise T., Kiljanski J., Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med*. 2017;34(10):1340–1353. <https://doi.org/10.1111/dme.13400>.
21. Agirrezabal I., Sánchez-Irigoien E., Mandar K., Cabasés J.M. Real-World Budget Impact of the Adoption of Insulin Glargine Biosimilars in Primary Care in England (2015–2018). *Diabetes Care*. 2020;43(8):1767–1773. <https://doi.org/10.2337/dc19-2395>.
22. Мосиян А.А., Бабенко А.Ю., Макаренко И.Е. Иммуногенность препаратов инсулинов: краеугольный камень в оценке безопасности. *РМЖ*. 2019;(4):32–37. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Immunogenosty\\_preparatov\\_insulinov\\_kraeugolynnyy\\_kameny\\_v\\_ocenke\\_bezopasnosti/](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Immunogenosty_preparatov_insulinov_kraeugolynnyy_kameny_v_ocenke_bezopasnosti/).
23. Gokemeijer J., Jawa V., Mitra-Kaushik S. How Close Are We To Profiling Immunogenicity Risk Using In Silico Algorithms and In Vitro Methods?: an Industry Perspective. *AAPS J*. 2017;19(6):1587–1592. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0143-z>.
24. Groell F., Jordan O., Borchard G. In vitro models for immunogenicity prediction of therapeutic proteins. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;130:128–142. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.06.008>.
25. Yagurtcu O., Sauna Z., McGill J., Tegenge M., Hong Yang H. TCPro: an In Silico Risk Assessment Tool for Biotherapeutic Protein Immunogenicity. *AAPS J*. 2019;21(5):96. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0368-0>.
26. Barbier L., Ebberts H., Declerck P., Simoen S., Vulto A., Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734–755. <https://doi.org/10.1002/cpt.1836>.
27. Залевская А.Г., Мосиян А.А., Афонькина О.В., Драй Р.В. Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ. *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):45–56. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10063>.
28. Майоров А.Ю., Авдеева О.И., Кокшарова Е.О., Беликова Т.М., Мишина Е.Е., Драй Р.В. Результаты двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования фармакокинетики и фармакодинамики препаратов генно-инженерного инсулина человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;(3):47–55. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10055>.
29. Демидов Н.А., Мишра О.А. Эффективность и безопасность использования Ринсулина Р и Ринсулина НПХ в условиях амбулаторной практики. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2016;24(12):782–785. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Effektivnosty\\_i\\_bezopasnosty\\_ispolzovaniya\\_Rinsulina\\_R\\_i\\_Rinsulina\\_NPH\\_v\\_usloviyah\\_ambulatornoy\\_praktiki186/](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_ispolzovaniya_Rinsulina_R_i_Rinsulina_NPH_v_usloviyah_ambulatornoy_praktiki186/).
30. Майоров А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л., Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Кокшарова Е.О. и др. Оценка биоподобия препаратов РинЛар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода зугликемического гиперинсулинемического клемпа у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):304–315. <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
31. Майоров А.Ю., Федотов И.А., Драй Р.В., Авдеева О.И., Макаренко И.Е. Результаты оценки биоподобия препаратов РинЛиз® (ООО «ЕРОФАРМ», Россия) и Хумалог® («Лилли Франс», Франция) с использованием метода гиперинсулинемического зугликемического клемпа на здоровых добровольцах. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):124–131. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-124-131>.

## References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8664>.
3. Sumin A.N., Korok Ye.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Gender characteristics of comorbidity in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(4):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890442-49>.
4. Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A., Verbovoy A.F., Galkin R.A. Microvascular complications of diabetes mellitus (lecture). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(4):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-14006>.
5. Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Verbovaya N.I. Diabetic macroangiopathy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(10):139–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>.
6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1 Suppl.):S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Nikonova T.V., Sukhareva O.Yu. et al. *Type 1 diabetes mellitus in adults: clinical guidelines*. Moscow, 2021. 158 p. (In Russ.) Available at: [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy\\_diabet\\_1\\_tipa\\_u\\_vzroslykh.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslykh.pdf).
9. Girsh Ya.V. Insulin detemir and its place in the treatment of diabetes mellitus: the results of 15 years of use. *Farmateka*. 2019;26(4):26–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.26-35>.

10. Glinkina I.V. Clinical and Non-Clinical Predictive Factors in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 on Insulin Glargine U100 for Achieving Glycemic Control (Results Study in Real-World Clinical Practice SERENITY). *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2018;(5–6):8–16. (In Russ.) Available at: [https://www.umedp.ru/upload/iblock/cd0/effektivnaya\\_farmakoterapiya\\_endokrinologiya\\_5\\_6\\_2018.pdf](https://www.umedp.ru/upload/iblock/cd0/effektivnaya_farmakoterapiya_endokrinologiya_5_6_2018.pdf).
11. Li J., Florian J., Campbell E., Schrieber S., Bai J.P.F., Weaver J.L. et al. Advancing Biosimilar Development Using Pharmacodynamic Biomarkers in Clinical Pharmacology Studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):40–42. <https://doi.org/10.1002/cpt.1653>.
12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Vikulova O.K. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
13. Gabrielson J.P., Kendrick B.S., Young J.A. Universal Qualification of Analytical Procedures for Characterization and Control of Biologics. *J Pharm Sci*. 2020;109(8):2413–2425. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.05.012>.
14. Hickey J.M., Toprani V.M., Kaur K., Mishra R.P.N., Goel A., Oganeshyan N. et al. Analytical Comparability Assessments of 5 Recombinant CRM<sub>197</sub> Proteins From Different Manufacturers and Expression Systems. *J Pharm Sci*. 2018;107(7):1806–1819. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.03.002>.
15. Zhang E., Xie L., Qin P., Lu L., Xu Y., Gao W. et al. Quality by Design-Based Assessment for Analytical Similarity of Adalimumab Biosimilar HLX03 to Humira®. *AAPS J*. 2020;22(3):69. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00454-z>.
16. Jassem S., Wang W., Sweet H., Manoukian R., Chow V., Kanakaraj P. et al. Functional and Nonclinical Similarity of ABP 980, a Biosimilar of Trastuzumab. *Pharm Res*. 2019;36(12):177. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2702-8>.
17. Godman B., Haque M., Leong T., Allocati E., Kumar S., Islam S. et al. The Current Situation Regarding Long-Acting Insulin Analogues Including Biosimilars Among African, Asian, European, and South American Countries; Findings and Implications for the Future. *Front Public Health*. 2021;9:671961. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.671961>.
18. Jensen T.B., Kim S.C., Jimenez-Solem E., Bartels D., Christensen H.R., Andersen J.T. Shift from adalimumab originator to biosimilars in Denmark. *JAMA Internal Med*. 2020;180:902–903. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0338>.
19. Davio K. *After biosimilar deals, UK spending on Adalimumab will drop by 75%*. 2018. Available at: <https://www.centerforbiosimilars.com/news/after-biosimilar-deals-uk-spending-on-adalimumab-will-drop-by-75/>.
20. Davies M., Dahl D., Heise T., Kiljanski J., Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med*. 2017;34(10):1340–1353. <https://doi.org/10.1111/dme.13400>.
21. Agirrezabal I., Sánchez-Iriso E., Mandar K., Cabasés J.M. Real-World Budget Impact of the Adoption of Insulin Glargine Biosimilars in Primary Care in England (2015–2018). *Diabetes Care*. 2020;43(8):1767–1773. <https://doi.org/10.2337/dc19-2395>.
22. Mosikian A.A., Babenko A.Yu., Makarenko I.E. Immunogenicity of insulin preparations: a keystone to safety assessment. *RMJ*. 2019;(4):32–37. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Immunogenostnyy\\_preparatov\\_insulinov\\_kraeyugolnyy\\_kameny\\_v\\_ocenke\\_bezopasnosti/](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Immunogenostnyy_preparatov_insulinov_kraeyugolnyy_kameny_v_ocenke_bezopasnosti/).
23. Gokemeijer J., Jawa V., Mitra-Kaushik S. How Close Are We to Profiling Immunogenicity Risk Using In Silico Algorithms and In Vitro Methods?: an Industry Perspective. *AAPS J*. 2017;19(6):1587–1592. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0143-z>.
24. Groell F., Jordan O., Borchard G. In vitro models for immunogenicity prediction of therapeutic proteins. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;130:128–142. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.06.008>.
25. Yogurtcu O., Sauna Z., McGill J., Tegenge M., Hong Yang H. TcPro: an In Silico Risk Assessment Tool for Biotherapeutic Protein Immunogenicity. *AAPS J*. 2019;21(5):96. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0368-0>.
26. Barbier L., Ebberts H., Declerck P., Simeo S., Vulto A., Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734–755. <https://doi.org/10.1002/cpt.1836>.
27. Zalevskaya A.G., Mosikian A.A., Afonkina O.V., Draï R.V. Evaluation of immunogenicity, efficacy and safety of GP40041 compared to Humulin® NPH in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(1):45–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10063>.
28. Mayorov A.Yu., Avdeeva O.I., Koksharova E.O., Belikova T.M., Mishina E.E., Draï R.B. Results of a double-blind, randomized, comparative, cross-sectional study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of genetically engineered human insulin preparations. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(3):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10055>.
29. Demidov N.A., Mishra O.A. Efficiency and safety of using Rinsulin R and Rinsulin NPH in outpatient practice. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2016;24(12):782–785. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Effektivnosty\\_i\\_bezopasnosty\\_isplayozovaniya\\_Rinsulina\\_R\\_i\\_Rinsulina\\_NPH\\_v\\_usloviyah\\_ambulatornoy\\_praktiki186/](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_isplayozovaniya_Rinsulina_R_i_Rinsulina_NPH_v_usloviyah_ambulatornoy_praktiki186/).
30. Mayorov A.Yu., Draï R.V., Karonova T.L., Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Koksharova E.O. et al. Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double-blind randomized clinical trial. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):304–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
31. Mayorov A.Yu., Fedotov I.A., Draï R.V., Avdeeva O.I., Makarenko I.E. Results of the estimation of biosimilarity of RinLiz® (LLC "GEROPHARM", Russia) and Humalog® (Lilly France, France) using the method of the hyperinsulinemic euglycemic clamp on healthy voluntary. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2020;9(2):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-124-1311>.

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – **Вербовой А.Ф.**  
 Написание текста – **Долгих Ю.А., Шаронова Л.А.**  
 Анализ материала – **Долгих Ю.А., Шаронова Л.А.**  
 Редактирование – **Вербовой А.Ф.**

### Contribution of authors:

Concept and design of the article – **Andrey F. Verbovoy**  
 Text development – **Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova**  
 Material analysis – **Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova**  
 Editing – **Andrey F. Verbovoy**

### 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](mailto: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](mailto:yulyadoll@mail.ru)  
**Шаронова Людмила Александровна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; [lyuda163@mail.ru](mailto:lyuda163@mail.ru)

### Information about the authors:

**Andrey F. Verbovoy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; [andrey.verbovoy@rambler.ru](mailto:andrey.verbovoy@rambler.ru)  
**Yulia A. Dolgikh**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; [yulyadoll@mail.ru](mailto:yulyadoll@mail.ru)  
**Lyudmila A. Sharonova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; [lyuda163@mail.ru](mailto:lyuda163@mail.ru)

## Проблемы самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом

Ю.А. Кононова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6531-767X>, yukonon@mail.ru

В.Б. Бреговский<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5285-8303>, dfoot.tdc@gmail.com

А.Ю. Бабенко<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina\_babenko@mail.ru

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>2</sup> Городской консультативно-диагностический центр №1; 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д

### Резюме

Самоконтроль гликемии занимает важнейшее место в лечении сахарного диабета (СД). Выполнение рекомендаций по самоконтролю гликемии является важным условием профилактики осложнений СД. В статье представлен обзор проблем, с которыми сталкиваются пациенты с СД и врачи и которые связаны с самоконтролем уровня глюкозы крови. Они включают недостаточную частоту измерения глюкозы, технические ошибки при ее измерении, при ведении дневника и при использовании данных измерения для контроля СД. Система для измерения уровня глюкозы крови, включающая глюкометр, тест-полоски, приложение, облако для хранения данных, может использоваться в качестве средства самоконтроля гликемии для пациентов с СД. В статье обсуждаются особенности и достоинства данной системы для измерения глюкозы крови. Преимуществами данного глюкометра являются отсутствие кодировки, возможность дозаполнения тест-полоски при нанесении недостаточного количества крови, функция добавления меток, характеризующих время измерения глюкозы, информирование о соответствии уровня глюкозы целевому диапазону, возможность хранения большого количества результатов измерений. Помимо стандартного измерения уровня глюкозы крови, глюкометр и приложение содержат множество дополнительных функций для более эффективного самоконтроля глюкозы крови, которые могут помочь улучшить управление СД: автоматическое отображение результатов измерения на смартфоне или планшете, сравнение их с целевыми значениями глюкозы, ведение электронного дневника, отображение трендов изменения уровня глюкозы и соответствия целевым диапазонам, предложение подсказок к действиям при критически высоких/низких значениях глюкозы.

**Ключевые слова:** глюкометр, тест-полоски, сахарный диабет, самоконтроль уровня глюкозы крови, гипергликемия, гипогликемия, глюкоза крови

**Для цитирования:** Кононова Ю.А., Бреговский В.Б., Бабенко А.Ю. Проблемы самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):140–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-140-148>.

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при поддержке компании «Асцензия». Это никак не повлияло на мнение авторов.

## Problems of blood glucose self-monitoring in patients with diabetes mellitus

Yulia A. Kononova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6531-767X>, yukonon@mail.ru

Vadim B. Bregovskiy<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5285-8303>, dfoot.tdc@gmail.com

Alina Yu. Babenko<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina\_babenko@mail.ru

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

<sup>2</sup> City Consultative and Diagnostic Center No. 1; 10D, Sikeyros St., St. Petersburg, 194354, Russia

### Abstract

Glycemic self-monitoring is essential in the treatment of diabetes mellitus. Compliance with the recommendations for self-monitoring of glycemia is an important condition for the prevention of diabetes complications. The article provides a review of the problems associated with blood glucose self-monitoring faced by diabetic patients and doctors. These include low frequency of blood glucose self-monitoring, technical errors in glucose measurements, errors in keeping a diary and errors in using measurement data to diabetes control. The blood glucose monitoring system, which includes the glucometer, test strips, application, cloud for data storage can be used for blood glucose self-monitoring in patients with diabetes mellitus. The article discusses the features and advantages of the blood glucose monitoring system. The advantages of the glucometer are the no coding technology and the following options: application of additional amount of blood to the test strip; adding meal marks, testing as the measurement results compare with targets and informing about it; storage a large number of measurement results. In addition to the standard blood glucose measurement, the glucose meter and the application offer many features to improve blood glucose self-monitoring that can help to improve diabetes management: automatic transferring measurement results to smartphone or tablet; saving notes in logbook; display of glucose trends and testing as they compare with targets; offering quick and valuable tips for critical high/low glucose values.

**Keywords:** blood glucose meter, test strips, diabetes mellitus, self-monitoring of blood glucose, hyperglycemia, hypoglycemia, blood glucose

## ВВЕДЕНИЕ

Самоконтроль гликемии занимает важнейшее место в лечении сахарного диабета (СД). Увеличение частоты и раннее начало самоконтроля глюкозы крови (ГК) у пациентов с СД способствуют улучшению показателей углеводного обмена [1–4]. Недостаточный контроль гликемии может влиять на развитие острых и хронических осложнений СД. Выполнение рекомендаций по самоконтролю гликемии является важным условием профилактики осложнений СД [5–8].

Несмотря на многие достоинства и возрастающее распространение непрерывного мониторирувания в реальном времени и флеш-мониторирувания уровня глюкозы, в настоящее время они остаются дополнительными методами самоконтроля уровня глюкозы и полностью не заменяют контроль гликемии с помощью глюкометра [5].

## САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Согласно российским клиническим рекомендациям самоконтроль гликемии для пациентов с СД 1-го типа рекомендован не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью). Рекомендации по самоконтролю гликемии для пациентов с СД 2-го типа различаются в зависимости от вида сахароснижающей терапии. На интенсифицированной инсулинотерапии, а также при любом виде сахароснижающей терапии в дебюте заболевания и при недостижении целевых уровней гликемического контроля рекомендованная частота самоконтроля гликемии не отличается от таковой при СД 1-го типа. Для пациентов на пероральной сахароснижающей терапии и (или) аргПП-1 (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1) и (или) базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; возможно уменьшение частоты при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии. Для пациентов, получающих терапию готовыми смесями инсулина, рекомендуемая частота самоконтроля гликемии не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю. Кроме того, при любом типе СД самоконтроль гликемии дополнительно рекомендуется перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее лечения, при сопутствующих заболеваниях, если предстоят какие-либо действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транс-

портного средства или управление сложными механизмами) [5]. Согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, большинству пациентов, находящихся на режиме множественных инъекций инсулина или на помповой инсулинотерапии, рекомендуется оценивать уровень ГК перед едой и перекусами, перед сном, периодически после еды, перед тренировками, при подозрении на гипогликемию и после купирования гипогликемии до тех пор, пока не будет достигнута нормогликемия, а также до и во время выполнения сложных задач, таких как вождение транспорта. Для большинства пациентов это требует до 6–10 проверок в день [6].

## РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Несмотря на вышесказанное, реальная частота самоконтроля гликемии пациентами с СД существенно ниже рекомендуемой [9–12]. Например, средняя частота самоконтроля уровня ГК у подростков с СД 1-го типа – 3,8 раза в день [10]; у взрослых с СД 2-го типа, получающих лечение только диетой, – 1,47 раза в неделю, получающих пероральную сахароснижающую терапию, – 2,52 раза в неделю, получающих инсулинотерапию, – 9,33 раза в неделю [11].

Увеличение частоты измерения ГК ассоциировано с увеличением частоты выявляемых пациентами эпизодов гипогликемии [12]. Самоконтроль ГК может использоваться для прогнозирования тяжелой гипогликемии [13]; отсутствие самоконтроля ГК является одним из независимых факторов риска тяжелой гипогликемии, требующей медицинской помощи [14]. По данным домашнего трехмесячного контроля гликемии при помощи глюкометров 68% пациентов с СД 1-го типа и 19% пациентов с СД 2-го типа на инсулинотерапии имели эпизоды тяжелой гипогликемии (менее 2,5 ммоль/л) [15]. По результатам опросников подавляющее большинство (более 90%) пациентов с СД 1-го и 2-го типа, находящихся на инсулинотерапии, знали, как определить гипогликемию. При этом более половины пациентов (54,0% с СД 1-го типа, 51,9% с СД 2-го типа) определили гипогликемию только на основании симптомов, без измерения уровня ГК [16].

Помимо отсутствия должной частоты измерения ГК, в процессе измерения пациенты могут допускать ошибки, приводящие к искажению результатов. В исследовании G. Freckmann et al. [17] изучались ошибки, которые наблюдались при использовании различных глюкометров. Список ошибок включал: отсутствие проверки кодировки, неправильное нанесение крови, неправильное введение или сгибание тест-полоски, медленное нанесение капли крови, нанесение крови до готовности глюкометра, размазывание капли крови перед измерением, нанесение

крови с перерывами. Также одной из часто наблюдаемых ошибок было отсутствие мытья рук перед измерением уровня ГК [17], что может приводить к завышению результата измерения [18].

Использование электронных дневников для записи результатов самоконтроля ГК становится все более распространенным для пациентов с СД [19, 20]. На использование электронных дневников могут повлиять многие факторы: напоминания, привлекательный дизайн, индивидуализированная и четкая визуализация данных, опыт работы пациента со смартфоном и внутренняя мотивация пациента изменить поведение [21].

Актуальным является ведение электронных дневников, в которых осуществляется автоматический перенос результатов измерения ГК с глюкометра. По результатам исследований по оценке соответствия значений ГК между результатами самоконтроля в памяти глюкометра и записями, выполненными пациентами с СД в дневнике, чуть более 50% дневников взрослых пациентов можно считать точными. Самой распространенной ошибкой было отсутствие записи измерений ГК в дневник. Кроме того, имели место добавление в дневник результата ГК, измерение которого не проводилось, и запись неверных результатов. Наиболее значительными были расхождения между результатами самоконтроля ГК в памяти глюкометра и в дневнике у подростков и пациентов молодого возраста [22]. Для пациентов с СД 2-го типа в течение года отсутствие записи результата измерения ГК в дневник наблюдалось в среднем в 10,0% случаев; добавление в дневник значения ГК, которое не было измерено, – в 8,4% случаев; соответствие результатов ГК в памяти глюкометра и в дневнике наблюдалось в 83,5% случаев [23].

Понятие самоконтроля ГК подразумевает измерение уровня глюкозы в крови и коррекцию показателей, находящихся за пределами целевых значений гликемии [24]. Для успешного управления СД важно не только правильно и вовремя измерять уровень ГК, но и анализировать полученные результаты и предпринимать верные действия для коррекции уровня ГК [6]. Однако реальная частота использования результатов измерения ГК для улучшения контроля СД достаточно низкая. Менее 50% больных используют данные самоконтроля гликемии для изменения своего поведения (питания, физической активности) с СД [25]. По другим данным, среди пациентов с СД 2-го типа, не получающих инсулинотерапию, результаты самоконтроля ГК не использовались пациентом и врачом для изменений в диете, физической активности или терапии у 15,2% пациентов [26].

Режим самоконтроля гликемии с четко определенным временем и частотой измерения при использовании данных для корректировки терапии был более эффективным для улучшения показателей углеводного обмена, чем неструктурированный режим, где время и частота измерений выбирались пациентами и (или) исследователями [27–31].

Причины низкого комплаенса пациентов в отношении самоконтроля гликемии могут быть самыми разными и включать недостаток знаний, экономические, психологические, медицинские и другие факторы [24, 25, 32–34].

## РОЛЬ МОДЕЛИ ГЛЮКОМЕТРА В РЕШЕНИИ ВОПРОСА НИЗКОГО КОМПЛЕАНСА

Подбор глюкометра с оптимальными характеристиками может помочь пациенту минимизировать количество ошибок при измерении уровня ГК, повысить мотивацию для выполнения самоконтроля ГК, сделать самоконтроль уровня глюкозы наиболее эффективным. Также важное значение имеют соблюдение пациентом инструкции по применению и обслуживанию используемого глюкометра, обучение пациента измерению гликемии, правильной интерпретации полученных результатов ГК и действий для их коррекции. В связи с вышеописанным для пациентов с СД могут быть полезными функции напоминания измерения ГК, трактовки полученных результатов, подсказок к действиям при получении значений ГК, выходящих за пределы целевого диапазона.

Сегодня для контроля уровня ГК представлен широкий спектр глюкометров. Система для измерения ГК Contour® Plus One (Контур™ Плюс Уан), включает глюкометр Contour® Plus One (Контур™ Плюс Уан), тест-полоски Contour® Plus (Контур™ Плюс), приложение Contour™ Diabetes (Контур™ Диабитис), облако Contour™ Cloud (облако Контур). Система предназначена для самостоятельного проведения измерения уровня ГК пациентами с СД и измерения ГК медицинскими работниками<sup>1</sup> и включает приложение, содержащее дополнительные функции для самоконтроля ГК.

### Глюкометр Контур™ Плюс Уан

Глюкометр Контур™ Плюс Уан позволяет определять уровень глюкозы в свежей цельной капиллярной крови, полученной из подушечки пальца или ладони, в венозной крови.

Выбор места для забора крови может помочь избежать получения неверных результатов. Результаты, полученные при измерении ГК, взятой из ладони, могут отличаться от результатов исследования крови, взятой из пальца во время быстрого изменения уровня глюкозы (например, после приема пищи, после введения инсулина, во время или после физической нагрузки). Поэтому проведение тестирования крови, полученной из альтернативного места (ладони) следует проводить только при стабильном уровне ГК. Выявить гипогликемию анализ крови из пальца может быстрее, чем анализ крови, полученной из альтернативных мест, поскольку в крови, полученной из альтернативных мест уровень глюкозы может повышаться и снижаться не так значительно, как уровень ГК, полученной из пальца. Поэтому при подозрении на гипогликемию, при сниженной чувствительности к гипогликемии следует проводить тестирование уровня ГК, полученной только из пальца. Кроме этого, рекомендуется брать кровь для тестирования только из пальца в случаях, когда уровень глюкозы в крови быстро меняется, например после еды, введения инсулина, во время или после физических упражнений. Это особенно важно, если

<sup>1</sup> Контур™ Плюс Уан. Руководство пользователя. Режим доступа: [https://www.meddom.ru/Contour\\_plus\\_one\\_instruction.pdf](https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf).

результаты определения уровня ГК, взятой из альтернативного места, не соответствуют самочувствию, во время болезни или стресса, если планируется потенциально опасная деятельность (управление какими-либо транспортными средствами или механизмами). По результатам, определенным в крови, полученной из альтернативных мест, не рекомендуется калибровать устройства непрерывного мониторинга глюкозы в крови и рассчитывать дозу инсулина<sup>2</sup>.

Глюкометр Контур™ Плюс Уан позволяет количественно определить глюкозу в цельной крови в диапазоне от 0,6 до 33,3 ммоль/л. Если уровень ГК находится за пределами диапазона измерений, на дисплее глюкометра появляется знак low – низкий или high – высокий. В настоящее время для оценки точности глюкометров используется стандарт ISO 15197:2013.

Глюкометр Контур™ Плюс Уан был протестирован с использованием образцов капиллярной крови от 100 лиц. Было проведено парное измерение уровня глюкозы с использованием тест-полосок Контур™ Плюс из трех различных партий, таким образом, всего было получено 600 показаний. Результаты сравнивались с показаниями, полученными с помощью анализатора глюкозы YSI (Yellow Springs Instrument) с прослеживаемой связью с методом CDC с использованием гексокиназы. Точность тестирования пользователями глюкометра определялась в исследовании с участием 134 пациентов. Оценивались результаты определения уровня глюкозы в пробах капиллярной крови, полученной из кончика пальца: 96,6% измеренных значений уровня ГК находились в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л в сравнении с результатами, полученными в медицинской лаборатории, при концентрации глюкозы  $< 5,55$  ммоль/л и 100,0% результатов – в пределах  $\pm 15\%$  в сравнении с результатами, полученными в медицинской лаборатории, при значениях уровня глюкозы  $\geq 5,55$  ммоль/л<sup>3</sup>. Таким образом, глюкометр Контур™ Плюс Уан при его оценке в лабораторных и клинических условиях продемонстрировал точность, превосходящую требования стандарта ISO 15197:2013 [35].

Глюкометры различаются технологиями определения глюкозы в крови. В основе работы глюкометра Контур™ Плюс Уан лежит электрохимическая реакция, в ходе которой фермент, содержащийся в тест-полоске, ускоряет химическую реакцию между глюкозой и молекулой медиатора, генерируя электрический ток, сила которого пропорциональна уровню ГК. В качестве фермента в данном глюкометре используется флавинадениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназа (FAD-GDH). В отличие от других ферментов, используемых в глюкометрах, FAD-GDH не передает электроны растворенному кислороду (O<sub>2</sub>), как, например, фермент глюкооксидаза, используемый в ряде глюкометров, и поэтому содержание кислорода в крови не влияет на результаты. Это может иметь серьезное практическое значение для пациентов, находящихся в состоянии тяжелой гипоксии. Это особенно

актуально сейчас, в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). Из других сахаров с данным ферментом может связываться только ксилоза, что не имеет существенного практического значения, в отличие от фермента пирролохинолинхинон-глюкозодегидрогеназы (GDH-PQQ), который перекрестно реагирует с мальтозой, галактозой. В связи с этим глюкометры, в тест-полосках к которым используется данный фермент, нецелесообразно использовать у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе и у новорожденных с галактоземией [36].

Преимуществом глюкометра Контур™ Плюс Уан является то, что он не требует кодирования. Глюкометр разработан по технологии No Coding (без кодирования) и автоматически кодируется каждый раз, когда пользователь вставляет тест-полоску<sup>4</sup>, что позволяет при его использовании экономить время и избегать возможных ошибок.

Для измерения требуется маленький объем образца крови – 0,6 мкл. Образец крови втягивается в заборный кончик тест-полоски под действием капиллярных сил. Очень удобной и полезной для пациентов является возможность дополнительного нанесения крови на тест-полоску при недостаточном количестве крови (технология «Второй шанс»), что позволяет экономнее расходовать тест-полоски. Если нанесенной капли крови окажется недостаточно, глюкометр дважды издаст звуковой сигнал, на дисплее отобразится значок мигающей капли крови. После этого пользователь может в течение 60 с добавить кровь на ту же тест-полоску и провести с ее помощью измерение<sup>5</sup>. Описанная функция особенно полезна, например, при использовании глюкометра в условиях, в которых может повышаться вероятность неправильного нанесения капли крови на тест-полоску – в общественных местах, при физической нагрузке, при гипогликемии, при сопутствующих заболеваниях, когда контроль гликемии является особенно важным.

Время, необходимое для измерения уровня глюкозы с помощью данного глюкометра, – 5 с. После звукового сигнала, обозначающего, что на тест-полоску нанесено достаточное количество крови, начинается 5-секундный обратный отсчет, результат отображается на дисплее<sup>6</sup>.

На точность измерения уровня глюкозы в капиллярной крови могут отрицательно влиять следующие клинические состояния: шок, резкое снижение артериального давления, выраженное обезвоживание<sup>7</sup> [37–39].

Во время тестирования уровня глюкозы в крови можно пометить результат измерения с помощью меток «до еды» или «после еды». Эта функция позволяет применять отдельные диапазоны целевых значений для меток «натощак», «до еды» и «после еды» и проследить за уровнем глюкозы в крови в течение определенного периода времени в соответствии с различными диапазонами целевых значений. Глюкометр предлагает выбрать метку «до еды» или «после еды» в зависимости от време-

<sup>4</sup> Контур™ Плюс Уан. Руководство пользователя. Режим доступа: [https://www.meddom.ru/Contour\\_plus\\_one\\_instruction.pdf](https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf).

<sup>5</sup> Там же.

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> Там же.

<sup>2</sup> Контур™ Плюс Уан. Руководство пользователя. Режим доступа: [https://www.meddom.ru/Contour\\_plus\\_one\\_instruction.pdf](https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf).

<sup>3</sup> Там же.

ни суток и периода приема пищи: натощак, завтрак, обед, ужин или в ночное время. При получении результата тестирования уровня ГК глюкометр автоматически сравнивает результат с введенными целевыми значениями. Изменить диапазоны целевых значений можно в приложении Контур™ Диабитис<sup>8</sup>.

Функция «Умная подсветка» предоставляет пользователю мгновенную обратную связь [40]. Индикатор в порту для тест-полосок загорается цветом, соответствующим значению результата в сравнении с диапазоном целевых значений до еды, после еды или общим диапазоном целевых значений. Значение цвета выбрано по принципу светофора. Если результат определения уровня ГК ниже целевого значения, подсветка в соответствии с диапазоном целевых значений производится красным цветом и глюкометр дважды издает звуковой сигнал. Если результат определения уровня ГК выше целевого значения, подсветка в соответствии с диапазоном целевых значений производится желтым цветом. Подсветка зеленого цвета означает, что результат определения уровня ГК находится в пределах диапазона целевых значений<sup>9</sup>.

В памяти глюкометра хранятся результаты измерения уровня ГК и примечания, внесенные к результатам (отметки «натощак», «до еды» и «после еды»). Память дневника вмещает до 800 результатов. Просмотр результатов доступен на глюкометре (опция «Дневник»). Когда память глюкометра полностью заполняется, самые старые значения автоматически удаляются, и по мере проведения новых измерений вместо них записываются новые результаты, при этом в приложении и облаке хранится неограниченное количество показаний<sup>10</sup>.

Результаты измерения ГК глюкометром Контур™ Плюс Уан автоматически передаются на смартфон или планшет по беспроводной связи Bluetooth®. Для этого используется соответствующее программное обеспечение – приложение Контур™ Диабитис<sup>11</sup>.

### Приложение Контур™ Диабитис

Приложение Контур™ Диабитис автоматически отображает результаты измерения, сохраняет примечания в дневнике, позволяет просмотреть простые диаграммы результатов измерения за один день или другой период времени, позволяет установить напоминания о необходимости теста; приложение отображает тренды и результаты измерения и сравнивает их с целевыми значениями, предлагает быстрые полезные подсказки, помогающие контролировать СД<sup>12</sup>.

Данные с глюкометра Контур™ Плюс Уан передаются на смартфон или планшет на базе операционных систем Apple (Apple iOS 8 и выше) и Android (Android Lollipop 5.0 и выше), когда глюкометр и устройство с приложением находятся на расстоянии 6 м друг от друга. Приложение бесплатно скачивается в магазине приложений AppStor™

или Google Play™ и устанавливается на смартфон или планшет. Зарегистрировать глюкометр в приложении Контур™ Диабитис помогут инструкции в приложении. В приложении Контур™ Диабитис можно зарегистрировать любое количество глюкометров Контур™ Плюс Уан. Неограниченное количество показаний уровня глюкозы в крови напрямую синхронизируется с облаком Контур. При использовании приложения Контур™ Диабитис обеспечивается безопасность хранения данных, которые хранятся в безопасном, соответствующем сертификату ISO/IEC 27001 центре данных. Центр данных расположен в России, и обработка данных осуществляется в соответствии с законами о защите данных страны. Данные хранятся и передаются в зашифрованном виде. Дополнительный многоступенчатый брандмауэр защищает их от несанкционированного доступа извне.

Приложение Контур™ Диабитис содержит интуитивно понятные функции, которые помогают улучшить контроль СД. Приложение регистрирует и организует показания уровня глюкозы в крови в персонализированном профиле. Функция удаленного контроля дает возможность просмотра результатов измерения ГК для родителей, которые следят за здоровьем ребенка с СД.

### Дневник

В приложении доступно редактирование показаний измерений уровня ГК: можно редактировать метки приема пищи («натощак», «до еды», «после еды», «нет метки»), тип еды. Невозможно изменить результат уровня ГК, переданный с глюкометра<sup>13</sup>, что снижает вероятность искажения результатов измерения ГК в дневнике. Пользователь может добавлять информацию о еде, упражнениях / физической нагрузке, приеме лекарственных препаратов (вводить название препарата, дозу). Информацию возможно добавлять в виде фотографий пищи, примечаний, голосовых заметок. Таким образом, приложение позволяет пациенту вести подробный дневник в электронном виде<sup>14</sup>. Эта опция может быть особенно привлекательна для детей, подростков и пациентов молодого возраста и позволяет оптимизировать мероприятия по коррекции образа жизни.

### Функция «Мои тенденции»

Кроме ведения дневника, приложение предоставляет дополнительные функции, позволяющие улучшить контроль СД. Приложение Контур™ Диабитис обнаруживает тенденции для структурирования самоконтроля ГК. Функция «Мои тенденции» позволяет определить тренды уровня глюкозы в крови и уведомляет пациентов о возможных причинах, благодаря чему пациенты могут лучше понимать и анализировать свое состояние<sup>15</sup>. Контур™ Диабитис может распознать 14 разных тенденций изменения уровня ГК, они разделены на 4 группы: группа

<sup>8</sup> Контур™ Плюс Уан. Руководство пользователя. Режим доступа: [https://www.meddom.ru/Contour\\_plus\\_one\\_instruction.pdf](https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf).

<sup>9</sup> Там же.

<sup>10</sup> Там же.

<sup>11</sup> Там же.

<sup>12</sup> Там же.

<sup>13</sup> Contour Diabetes app User Guide. Available at: [https://www.contournextone.com/siteassets/pdf/90001318\\_cntr\\_diabetes\\_app\\_gde\\_usr\\_usen\\_web.pdf](https://www.contournextone.com/siteassets/pdf/90001318_cntr_diabetes_app_gde_usr_usen_web.pdf).

<sup>14</sup> Контур™ Плюс Уан. Руководство пользователя. Режим доступа: [https://www.meddom.ru/Contour\\_plus\\_one\\_instruction.pdf](https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf).

<sup>15</sup> Contour Diabetes app User Guide. Available at: [https://www.contournextone.com/siteassets/pdf/90001318\\_cntr\\_diabetes\\_app\\_gde\\_usr\\_usen\\_web.pdf](https://www.contournextone.com/siteassets/pdf/90001318_cntr_diabetes_app_gde_usr_usen_web.pdf).

● **Таблица.** Планы напоминаний об измерении уровня глюкозы в приложении Контур™ Диабитис

● **Table.** Test reminder plans in the Contour™ Diabetes app

Планы измерений для посещения врача	
Предстоящее посещение врача; пациент, получающий инсулин	37 измерений за 7 дней
Предстоящее посещение врача; пациент, не получающий инсулин	17 измерений за 7 дней
Планы измерений для лечения	
План 7 точек	21 измерение за 3 дня
Только инсулин длительного действия	17 измерений за 7 дней
Низкие уровни глюкозы ночью или высокие натощак	13 измерений за 4 дня
Начало диеты / физических упражнений	25 измерений за 7 дней
Начало лечения инсулином	34 измерения за 7 дней
Проверка результатов событий	5 измерений за 1 день
Персональные планы измерений	
Нечастое тестирование	10 измерений за 10 дней
Неделя интенсивной работы или учебы	31 измерение за 7 дней
Хочется узнать, как идут дела	37 измерений за 7 дней

«последние» (тенденции «последние высокие» и «последние низкие»); группа «время приема пищи» (тенденции «высокие натощак», «низкие натощак», «высокие перед обедом», «низкие перед обедом», «высокие перед ужином», «низкие перед ужином», «высокие после ужина», «низкие после ужина»; группа «день недели» (тенденции «высокие по дням недели», «низкие по дням недели»), группа «критические» («критически высокие», «критически низкие»). Определение тенденций ГК позволяет пациентам принимать более осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни [29, 41]. Быстрое распознавание результатов за пределами диапазона мотивирует пациентов и помогает им понять, почему необходимы изменения в терапии. Немедленные уведомления повышают мотивацию к действию и реагирование на ситуацию. В результате пациент получает информацию о необходимости изменения терапии, питания, физической нагрузки или самоконтроля гликемии еще до консультации у врача, что приводит к повышению самоэффективности: пациент может оптимизировать управление СД самостоятельно, с гидом/помощником в своем кармане. Эта функция особенно актуальна для использования во время пандемии, когда получение консультативной помощи врача может быть затруднено вследствие эпидемиологической обстановки.

#### Умные напоминания об измерениях глюкозы крови

Приложение Контур™ Диабитис включает функцию умных напоминаний, которые помогают иметь более подробные представления об уровне глюкозы и способствуют более содержательному общению с врачом. В прило-

жении представлено несколько планов (табл.). Планы напоминаний об измерениях могут оптимизировать измерения для получения результатов, которые позволяют получить более полные тенденции изменения уровня глюкозы, помочь больным диабетом узнать о том, как питание, активность и препараты влияют на уровень глюкозы и обеспечить возможности для изменений, позволить больным выбрать график проведения измерений, который им подходит.

#### Настройка критически высоких и критически низких значений и подсказки к дальнейшим действиям

Настройка критически высоких и критически низких значений помогает вовремя заметить, когда результаты ГК значительно выше или ниже нормы. Кроме того, приложение Контур™ Диабитис предлагает варианты последующих действий, которые необходимо предпринять после получения критически низкого или критически высокого значения показателя ГК. После синхронизации критически низкого значения уровня ГК приложение дает инструкции о том, как поднять уровень глюкозы и предлагает пациенту возможность автоматически запустить 15-минутный таймер для напоминания о повторном тестировании. Если показатели остаются критически низкими, приложение предложит позвонить по телефону из списка экстренных контактов. В случае критически высокого значения ГК приложение предлагает инструкцию для исключения ошибки измерения: предлагает помыть и высушить руки и область тестирования, повторить измерение ГК с новой тест-полоской и предлагает позвонить по телефону из списка экстренных контактов. Функция «Настройки критически высоких и критически низких значений» и подсказки к дальнейшим действиям могут помочь пациенту избежать ошибок в экстренных ситуациях и предпринять правильные действия, снизить риск острых осложнений и улучшить контроль СД.

#### Структурированные отчеты

Функция отчетов предоставляет достоверную информацию, которая синхронизируется непосредственно из приложения Контур™ Диабитис. Приложение формирует отчеты и позволяет легко обмениваться данными. Структурированные отчеты можно отправить на электронную почту или распечатать<sup>16</sup>. Функция создания и отправки отчетов является актуальной в условиях эпидемии при вынужденном переходе на ведение пациентов дистанционно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система для измерения уровня ГК Контур™ Плюс Уан, включающая глюкометр Контур™ Плюс Уан, тест-полоски Контур™ Плюс, приложение Контур™ Диабитис и облако Контур, может использоваться в качестве средства самоконтроля гликемии для пациентов с СД и в качестве вспомогательного средства контроля СД в медицинских

<sup>16</sup> Contour Diabetes app User Guide. Available at: [https://www.contournextone.com/siteassets/pdf/90001318\\_cntr\\_diabetes\\_app\\_gde\\_usr\\_usen\\_web.pdf](https://www.contournextone.com/siteassets/pdf/90001318_cntr_diabetes_app_gde_usr_usen_web.pdf).

учреждениях. Основными преимуществами глюкометра Контур™ Плюс Уан являются отсутствие кодировки, возможность добавления дополнительного количества крови на тест-полоску при нанесении недостаточного ее количества, возможность добавления меток «натощак», «до еды», «после еды», автоматическое сравнение результата тестирования с соответствующим целевым диапазоном ГК и информирование пользователя с помощью цветной подсветки, возможность хранения большого количества результатов измерений, возможность использования глюкометра вместе с приложением Контур™ Диабитис.

Приложение автоматически отображает результаты измерения и сравнивает их с целевыми значениями, позволяет изменять настройки глюкометра, вести подробный дневник результатов измерений с помощью различных примечаний, отображает тренды изменения уровня ГК и соответствия целевым диапазонам значений, предлагает быстрые полезные подсказки, помогающие контролировать СД.



Поступила / Received 28.09.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021  
Принята в печать / Accepted 23.10.2021

## Список литературы

- Ortiz La Banca R., Pirahanchi Y., Volkening L.K., Guo Z., Cartaya J., Laffel L.M. Blood glucose monitoring (BGM) still matters for many: Associations of BGM frequency and glycemic control in youth with type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(5):832–836. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.05.006>.
- Sia H.K., Kor C.T., Tu S.T., Liao P.Y., Wang J.Y. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):1176. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81024-x>.
- Miller K.M., Beck R.W., Bergenstal R.M., Goland R.S., Haller M.J., McGill J.B. et al. T1D Exchange Clinic Network. 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>.
- Tomah S., Mahmoud N., Mottalib A., Pober D.M., Tasabehji M.W., Ashrafzadeh S., Hamdy O. Frequency of self-monitoring of blood glucose in relation to weight loss and A1C during intensive multidisciplinary weight management in patients with type 2 diabetes and obesity. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;29(7):e000659. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000659>.
- 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>.
- American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1 Suppl): S85–S99. <https://doi.org/10.2337/dc21-S007>.
- 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>.
- Davis W.A., Bruce D.G., Davis T.M. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2007;50(3):510–515. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0581-0>.
- Lecumberri Pascual E., Tejera Pérez C., Muñoz-Garach A., Javier Ampudia-Blasco F. How often patients on insulin therapy measure postprandial glycemia and modify insulin doses accordingly? From an on-line survey in insulin-treated diabetes patients in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;154:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.06.007>.
- Joo E.Y., Lee J.E., Kang H.S., Park S.G., Hong Y.H., Shin Y.L., Sohn M. Frequency of self-monitoring of blood glucose during the school day is associated with the optimal glycemic control among Korean adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2018;42(6):480–487. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0018>.
- Wang X., Luo J.F., Qi L., Long Q., Guo J., Wang H.H. Adherence to self-monitoring of blood glucose in Chinese patients with type 2 diabetes: current status and influential factors based on electronic questionnaires. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1269–1282. <https://doi.org/10.2147/PPA.S211668>.
- Farmer A., Balman E., Gadsby R., Moffatt J., Craddock S., McEwen L., Jameson K. Frequency of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes: association with hypoglycaemic events. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3097–3104. <https://doi.org/10.1185/03007990802473062>.
- Cox D.J., Gonder-Frederick L., Ritterband L., Clarke W., Kovatchev B.P. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1370–1373. <https://doi.org/10.2337/dc06-1386>.
- Jeon J.Y., Kim S.R., Kim H.J., Kim D.J., Lee K.W., Lee J.D., Han S.J. Risk factors of severe hypoglycemia requiring medical assistance and neurological sequelae in patients with diabetes: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5365. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005365>.
- Malkani S., Kotwal A. Frequency and predictors of self-reported hypoglycemia in insulin-treated diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;7425925. <https://doi.org/10.1155/2017/7425925>.
- Tan N.C., Goh S.Y., Khoo E.Y., Dalan R., Koong A., Khoo C.M. et al. Self-reported hypoglycaemia in insulin-treated patients with diabetes mellitus: results from the Singapore cohort of the International Operations Hypoglycaemia Assessment Tool study. *Singapore Med J*. 2020;61(3):129–136. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019081>.
- Freckmann G., Baumstark A., Jendrike N., Rittmeyer D., Pleus S., Haug C. Accuracy evaluation of four blood glucose monitoring systems in the hands of intended users and trained personnel based on ISO 15197 requirements. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(4):246–254. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0341>.
- Olamoyegun M.A., Oloyede T., Adewoye O.G., Abdulkarim S.O., Adeleke A.A. Pseudohyperglycemia: effects of unwashed hand after fruit peeling or handling on fingertips blood glucose monitoring results. *Ann Med Health Sci Res*. 2016;6(6):362–366. [https://doi.org/10.4103/amhsr.amhsr\\_396\\_15](https://doi.org/10.4103/amhsr.amhsr_396_15).
- Kerkenbush N.L., Lasome C.E. The emerging role of electronic diaries in the management of diabetes mellitus. *AACN Clin Issues*. 2003;14(3): 371–378. <https://doi.org/10.1097/00044067-200308000-00012>.
- Bastyr E.J. 3<sup>rd</sup>, Zhang S., Mou J., Hackett A.P., Raymond S.A., Chang A.M. Performance of an electronic diary system for intensive insulin management in global diabetes clinical trials. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(8):571–579. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0407>.
- Daniëls N.E.M., Hochstenbach L.M.J., van Zelst C., van Bokhoven M.A., Delepaal P.A.E.G., Beurskens A.J.H.M. Factors that influence the use of electronic diaries in health care: scoping review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(6):e19536. <https://doi.org/10.2196/19536>.
- Given J., O’Kane M., Bunting B., Coates V. Comparing patient generated blood glucose diary records with meter memory in diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2013;8:901–913. <https://doi.org/10.1111/dme.12130>.
- Given J.E., O’Kane M.J., Coates V.E., Moore A., Bunting B.P. Comparing patient generated blood glucose diary records with meter memory in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(3):358–362. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.03.003>.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Мотивация пациентов в достижении эффективности самоконтроля гликемии при сахарном диабете: проблемы и их решения. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):32–35. Режим доступа: [https://www.consilium.orscience.ru/archive/2017/tom-19-4-2017/motivatsiya-patsientov-v-dostizhenii-effektivnosti-samokontrolya-glikemii-pri-sakharnom-diabete-prob\\_2320/](https://www.consilium.orscience.ru/archive/2017/tom-19-4-2017/motivatsiya-patsientov-v-dostizhenii-effektivnosti-samokontrolya-glikemii-pri-sakharnom-diabete-prob_2320/).
- Рунова Г.Е. Самоконтроль гликемии при сахарном диабете: медицинские и психологические аспекты. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):98–102. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2016.5.98-102](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.5.98-102).
- Grant R.W., Huang E.S., Wexler D.J., Laitteerapong 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>.
- Parkin C.G., Buskirk A., Hinnen D.A., Axel-Schwitzer M. Results that matter: structured vs. unstructured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:6–15. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.03.002>.
- Bosi E., Scavini M., Ceriello A., Cucinotta D., Tiengo A., Marino R. et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2887–2894. <https://doi.org/10.2337/dc13-0092>.
- 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>.
30. Scavini M, Bosi E, Ceriello A, Giorgino F, Porta M, Tiengo A. et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol*. 2013;50(5):663–672. <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0357-y>.
  31. 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>.
  32. Taha N.M., Azeaz M.A., Razik B.G.A. Factors affecting compliance of diabetic patients toward therapeutic management. *Med J Cairo Univ*. 2011;79(1):211–218. Available at: <http://erepository.cu.edu.eg/index.php/MJCU/article/view/732>.
  33. Nam S., Chesla C., Stotts N.A., Kroon L., Janson S.L. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.02.002>.
  34. Gonzalez J.S., Tanenbaum M.L., Commissariat P.V. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol*. 2016;71(7):539–551. <https://doi.org/10.1037/a0040388>.
  35. 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>.
  36. Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Циберкин А.И., Ходзицкий М.К., Гринева Е.Н. Динамика развития методов контроля гликемии от инвазивных к неинвазивным. Актуальные перспективы. *Сахарный диабет*. 2016;19(5):397–405. <https://doi.org/10.14341/DM7760>.
  37. Desachy A., Vuagnat A.C., Ghazali A.D., Baudin O.T., Longuet O.H., Calvat S.N., Gissot V. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):400–405. <https://doi.org/10.4065/83.4.400>.
  38. Wickham N.W.R., Achar K.N., Cove D.H. Unreliability of capillary blood glucose in peripheral vascular disease. *Practical Diabetes*. 1986;3(2):100. Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pdi.1960030218>.
  39. Atkin S.H., Dasmahapatra A., Jaker M.A., Chorost M.I., Reddy S. Fingerstick glucose determination in shock. *Ann Intern Med*. 1991;114(12):1020–1024. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1020>.
  40. 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>.
  41. 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>.

## References

1. Ortiz La Banca R., Pirahanchi Y., Volkening L.K., Guo Z., Cartaya J., Laffel L.M. Blood glucose monitoring (BGM) still matters for many: Associations of BGM frequency and glycemic control in youth with type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(5):832–836. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.05.006>.
2. Sia H.K., Kor C.T., Tu S.T., Liao P.Y., Wang J.Y. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):1176. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81024-x>.
3. Miller K.M., Beck R.W., Bergenstal R.M., Goland R.S., Haller M.J., McGill J.B. et al. T1D Exchange Clinic Network. 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>.
4. Tomah S., Mahmoud N., Mottalib A., Pober D.M., Tasabehji M.W., Ashrafzadeh S., Hamdy O. Frequency of self-monitoring of blood glucose in relation to weight loss and A1C during intensive multidisciplinary weight management in patients with type 2 diabetes and obesity. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;29;7(1):e000659. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000659>.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9<sup>th</sup> ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
6. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1 Suppl.):S85–S99. <https://doi.org/10.2337/dc21-S007>.
7. 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>.
8. Davis W.A., Bruce D.G., Davis T.M. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2007;50(5):510–515. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0581-0>.
9. Lecumberri Pascual E., Tejera Pérez C., Muñoz-Garach A., Javier Ampudia-Blasco F. How often patients on insulin therapy measure postprandial glycemia and modify insulin doses accordingly? From an on-line survey in insulin-treated diabetes patients in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;154:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.06.007>.
10. Joo E.Y., Lee J.E., Kang H.S., Park S.G., Hong Y.H., Shin Y.L., Sohn M. Frequency of self-monitoring of blood glucose during the school day is associated with the optimal glycemic control among Korean adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2018;42(6):480–487. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0018>.
11. Wang X., Luo J.F., Qi L., Long Q., Guo J., Wang H.H. Adherence to self-monitoring of blood glucose in Chinese patients with type 2 diabetes: current status and influential factors based on electronic questionnaires. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1269–1282. <https://doi.org/10.2147/PPA.S211668>.
12. Farmer A., Balman E., Gadsby R., Moffatt J., Cradock S., McEwen L., Jameson K. Frequency of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes: association with hypoglycaemic events. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3097–3104. <https://doi.org/10.1185/03007990802473062>.
13. Cox D.J., Gonder-Frederick L., Ritterband L., Clarke W., Kovatchev B.P. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1370–1373. <https://doi.org/10.2337/dc06-1386>.
14. Jeon J.Y., Kim S.R., Kim H.J., Kim D.J., Lee K.W., Lee J.D., Han S.J. Risk factors of severe hypoglycemia requiring medical assistance and neurological sequelae in patients with diabetes: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5365. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005365>.
15. Malkani S., Kotwal A. Frequency and predictors of self-reported hypoglycemia in insulin-treated diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;7:425925. <https://doi.org/10.1155/2017/7425925>.
16. Tan N.C., Goh S.Y., Khoo E.Y., Dalan R., Koong A., Khoo C.M. et al. Self-reported hypoglycaemia in insulin-treated patients with diabetes mellitus: results from the Singapore cohort of the International Operations Hypoglycaemia Assessment Tool study. *Singapore Med J*. 2020;61(5):129–136. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019081>.
17. Freckmann G., Baumstark A., Jendrike N., Rittmeyer D., Pleus S., Haug C. Accuracy evaluation of four blood glucose monitoring systems in the hands of intended users and trained personnel based on ISO 15197 requirements. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(4):246–254. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0341>.
18. Olamoyegun M.A., Oloyede T., Adewoye O.G., Abdulkarim S.O., Adeleke A.A. Pseudohyperglycemia: effects of unwashed hand after fruit peeling or handling on fingertips blood glucose monitoring results. *Ann Med Health Sci Res*. 2016;6(6):362–366. [https://doi.org/10.4103/amhsr.amhsr\\_396\\_15](https://doi.org/10.4103/amhsr.amhsr_396_15).
19. Kerkenbush N.L., Lasome C.E. The emerging role of electronic diaries in the management of diabetes mellitus. *AACN Clin Issues*. 2003;14(3):371–378. <https://doi.org/10.1097/00044067-200308000-00012>.
20. Bastyr E.J. 3<sup>rd</sup>, Zhang S., Mou J., Hackett A.P., Raymond S.A., Chang A.M. Performance of an electronic diary system for intensive insulin management in global diabetes clinical trials. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(8):571–579. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0407>.
21. Daniëls N.E.M., Hochstenbach L.M.J., van Zelst C., van Bokhoven M.A., Delepaal P.A.E.G., Beurskens A.J.H.M. Factors that influence the use of electronic diaries in health care: scoping review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(6):e19536. <https://doi.org/10.2196/19536>.
22. Given J., O’Kane M., Bunting B., Coates V. Comparing patient generated blood glucose diary records with meter memory in diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2013;8:901–913. <https://doi.org/10.1111/dme.12130>.
23. Given J.E., O’Kane M.J., Coates V.E., Moore A., Bunting B.P. Comparing patient generated blood glucose diary records with meter memory in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(3):358–362. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.03.003>.
24. Marchenkova L.A., Makarova E.V. Motivation for improving glycemia self-monitoring efficiency in patients with diabetes mellitus: problems and solutions. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):32–35. (In Russ.) Available at:

- [https://www.consilium.orscience.ru/archive/2017/tom-19-4-2017/motivatsiya-patsientov-v-dostizhenii-effektivnosti-samokontrolya-glikemii-pri-sakharnom-diabete-prob\\_2320/](https://www.consilium.orscience.ru/archive/2017/tom-19-4-2017/motivatsiya-patsientov-v-dostizhenii-effektivnosti-samokontrolya-glikemii-pri-sakharnom-diabete-prob_2320/).
25. Runova G.E. Self-monitoring blood glucose levels and glycemic control in diabetes mellitus: medical and psychological aspects. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):98–102. (In Russ.) [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2016.5.98-102](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.5.98-102).
  26. Grant R.W., Huang E.S., Wexler DJ., 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>.
  27. Parkin C.G., Buskirk A., Hinnen D.A., Axel-Schweitzer M. Results that matter: structured vs. unstructured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:6–15. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.03.002>.
  28. Bosi E., Scavini M., Ceriello A., Cucinotta D., Tiengo A., Marino R. et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2887–2894. <https://doi.org/10.2337/dc13-0092>.
  29. 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>.
  30. Scavini M., Bosi E., Ceriello A., Giorgino F., Porta M., Tiengo A. et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol*. 2013;50(5):663–672. <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0357-y>.
  31. 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>.
  32. Taha N.M., Azeaz M.A., Razik B.G.A. Factors affecting compliance of diabetic patients toward therapeutic management. *Med J Cairo Univ*. 2011;79(1):211–218. Available at: <http://erepository.cu.edu.eg/index.php/MJCU/article/view/732>.
  33. Nam S., Chesla C., Stotts N.A., Kroon L., Janson S.L. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.02.002>.
  34. Gonzalez J.S., Tanenbaum M.L., Commissariat P.V. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol*. 2016;71(7):539–551. <https://doi.org/10.1037/a0040388>.
  35. 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>.
  36. Babenko A.Yu., Kononova Yu.A., Tsiberkin A.I., Khodzitsky M.K., Grineva E.N. The dynamics of invasive and noninvasive blood glucose monitoring methods: recent trends. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(5):397–405. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7760>.
  37. Desachy A., Vuagnat A.C., Ghazali A.D., Baudin O.T., Longuet O.H., Calvat S.N., Gissot V. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):400–405. <https://doi.org/10.4065/83.4.400>.
  38. Wickham N.W.R., Achar K.N., Cove D.H. Unreliability of capillary blood glucose in peripheral vascular disease. *Practical Diabetes*. 1986;3(2):100. Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pdi.1960030218>.
  39. Atkin S.H., Dasmahapatra A., Jaker M.A., Chorost M.I., Reddy S. Fingerstick glucose determination in shock. *Ann Intern Med*. 1991;114(12):1020–1024. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1020>.
  40. 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>.
  41. 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 авторах:

**Кононова Юлия Алексеевна**, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических нарушений Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; [yukonon@mail.ru](mailto:yukonon@mail.ru)

**Бреговский Вадим Борисович**, д.м.н., врач-эндокринолог кабинета «Диабетическая стопа», Городской консультативно-диагностический центр №1; 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д; [dfoot.tdc@gmail.com](mailto:dfoot.tdc@gmail.com)

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии, руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; [alina\\_babenko@mail.ru](mailto:alina_babenko@mail.ru)

### Information about the authors:

**Yulia A. Kononova**, Researcher, Research Laboratory for Prediabetes and Other Metabolic Disorders, World-Class Scientific Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; [yukonon@mail.ru](mailto:yukonon@mail.ru)

**Vadim B. Bregovskiy**, Dr. Sci. (Med.), Endocrinologist, Diabetic Foot Office, City Consultative and Diagnostic Center No. 1; 10D, Sikeyros St., St Petersburg, 194354, Russia; [dfoot.tdc@gmail.com](mailto:dfoot.tdc@gmail.com)

**Alina Yu. Babenko**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Research Laboratory of Diabetology, Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-Class Scientific Center for Personalized Medicine, Professor of the Department of Endocrinology of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; [alina\\_babenko@mail.ru](mailto:alina_babenko@mail.ru)

# Роль «latent autoimmune diabetes in adults» в структуре сахарного диабета у лиц молодого возраста

**А.К. Овсянникова**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, [aknikolaeva@bk.ru](mailto:aknikolaeva@bk.ru)

**Р.Б. Галенок**<sup>2</sup>, [rgalenok@gmail.com](mailto:rgalenok@gmail.com)

**О.Д. Рымар**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>, [orymar23@gmail.com](mailto:orymar23@gmail.com)

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

## Резюме

В клинической практике врача-эндокринолога верификация типа сахарного диабета (СД) у лиц молодого возраста представляет высокую клиническую значимость, т.к. от этого зависит назначение лечения: от коррекции углеводного обмена рациональным питанием до назначения пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии. При редких формах сахарного диабета, к которым относится латентный аутоиммунный диабет взрослых «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA), поставить правильный диагноз не всегда возможно. Данная форма сахарного диабета занимает промежуточное положение между сахарным диабетом 1-го типа и сахарным диабетом 2-го типа (СД 1 и СД 2) и часто не выявляется. В связи с этим изучение течения LADA имеет большое практическое значение.

Верификация диагноза LADA основывается на трех клинических критериях: взрослый возраст начала диабета; наличие циркулирующих островковых аутоантител, что отличает LADA от СД 2; отсутствие абсолютной потребности в инсулине при постановке диагноза, что отличает LADA от классического СД 1.

Главная тактика лечения больных с LADA должна быть направлена на сохранение собственной секреции инсулина. Для этого необходимо своевременное назначение инсулинотерапии. Обсуждается вопрос о возможности использования препаратов периферического действия – бигуанидов и глитазонов, которые не вызывают истощения β-клеток, однако их эффективность пока не установлена. Назначение любых секретогенов, в т.ч. препаратов сульфонилмочевины, противопоказано.

Достаточно часто LADA сложно диагностировать – назначается неправильная тактика лечения. На данный момент имеется мало данных об эффективности различных классов препаратов, что обуславливает дальнейшее подробное изучение данного типа диабета. В настоящее время не существует специальных алгоритмов по лечению LADA.

**Ключевые слова:** LADA, сахарный диабет, сахароснижающие препараты, гликемия, антитела

**Благодарности:** Исследовательская работа проведена в рамках бюджетной темы № ГЗ №АААА-А17-117112850280-2.

**Для цитирования:** Овсянникова А.К., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Роль «latent autoimmune diabetes in adults» в структуре сахарного диабета у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):150–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-150-155>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The role of “latent autoimmune diabetes in adults” in the structure of diabetes mellitus in young people

**Alla K. Ovsyannikova**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, [aknikolaeva@bk.ru](mailto:aknikolaeva@bk.ru)

**Regina B. Galenok**<sup>2</sup>, [rgalenok@gmail.com](mailto:rgalenok@gmail.com)

**Oksana B. Ryamar**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>, [orymar23@gmail.com](mailto:orymar23@gmail.com)

<sup>1</sup> Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

## Abstract

In the clinical practice of an endocrinologist, verification of the type of diabetes mellitus (DM) in young people is of high clinical significance, since the prescription of treatment depends on this: from the correction of carbohydrate metabolism by a balanced diet to the prescription of oral hypoglycemic drugs and insulin therapy. In rare forms of diabetes mellitus, which include «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA), it is not always possible to make a correct diagnosis. This form of diabetes mellitus occupies an intermediate position between type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus (DM 1 and DM 2) and is often not detected. In this regard, the study of the LADA flow is of great practical importance.

Verification of the LADA diagnosis is based on three clinical criteria: adult onset of diabetes; the presence of circulating islet autoantibodies, which distinguishes LADA from T2DM; the absence of an absolute need for insulin when making a diagnosis, which distinguishes LADA from the classic type 1 diabetes mellitus.

The main treatment tactics for patients with LADA should be aimed at preserving their own insulin secretion. This requires the timely appointment of insulin therapy. The question of the possibility of using drugs of peripheral action – biguanides and

glitazones, which do not cause depletion of  $\beta$ -cells, is discussed, but their effectiveness has not yet been established. The appointment of any secretogens, including sulfonylurea preparations, is contraindicated

Quite often, LADA is difficult to diagnose, and the wrong treatment tactics are prescribed. At the moment, there is little data on the effectiveness of different classes of drugs, which leads to further detailed study of this type of diabetes. Currently, there are no special algorithms for LADA treatment.

**Keywords:** LADA, diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, glycemia, antibodies

**Acknowledgements:** The research work was performed within the budgetary theme No. GZ No. AAAA-A17-117112850280-2.

**For citation:** Ovsyannikova A.K., Galenok R.B., Rymar O.B. The role of "latent autoimmune diabetes in adults" in the structure of diabetes mellitus in young people. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):150–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-150-155>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это хроническое неинфекционное заболевание, распространенность которого в мире растет с каждым годом и за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза [1]. Согласно прогнозам Международной Диабетической Федерации (IDF) к 2045 г. СД будут страдать 629 млн чел., и наблюдается тенденция к «омолаживанию» данной нозологии. Проведение дифференциальной диагностики типа сахарного диабета при классическом дебюте заболевания обычно не вызывает затруднений. Однако в последнее время все чаще встречаются формы сахарного диабета (СД), которые сразу сложно отнести к диабету 1-го (СД 1) или 2-го типов (СД 2).

Одним из вариантов течения аутоиммунного СД является латентный аутоиммунный диабет взрослых – «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA). Термин был предложен Т. Tuomi et al. [2] для описания пациентов с медленно прогрессирующей формой аутоиммунного диабета или СД 1, которых изначально можно было лечить без инъекций инсулина. LADA характеризуется клинической картиной, нетипичной для классического СД 1. Несмотря на наличие аутоантител, аутоиммунная деструкция развивается медленно, что не сразу приводит к развитию потребности в инсулине. Данная форма СД занимает промежуточное положение между СД 1 и СД 2 и в последней классификации не выделяется в отдельную номенклатурную единицу [3]. Наличие в дебюте заболевания клинической картины СД 2 затрудняет диагностику и, соответственно, адекватное ведение пациентов с LADA. В связи с этим разработка дифференциально-диагностических критериев LADA имеет большое практическое значение.

## ДИАГНОСТИКА LADA

Диагноз LADA в настоящее время основывается на трех клинических критериях: взрослый возраст начала диабета; наличие циркулирующих островковых аутоантител, что отличает LADA от СД 2; отсутствие абсолютной потребности в инсулине при постановке диагноза, что отличает LADA от классического СД 1. Распространенность LADA достаточно высока. Среди больных СД 2 старше

35–40 лет она достигает 10% [4]. Международной группой по иммунологии сахарного диабета предложены следующие критерии его выявления: возраст более 30 лет; наличие по крайней мере одного из четырех классов аутоантител, свойственных СД 1 (ICA – антитела к цитоплазме островковых клеток; GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе; IA-2 – антитела к тирозинфосфатазе; IAA – антитела к инсулину); отсутствие необходимости в инсулинотерапии по крайней мере в течение 6 мес. с момента постановки диагноза [5]. Определение клинических и лабораторных характеристик LADA расширяет знания о течения аутоиммунного диабета, но до сих пор тип СД остается плохо изученным как на клиническом, так и на исследовательском уровне. Возраст диагностирования LADA варьируется от 25 до 40 лет [6–8]. По данным большинства ученых, у пациентов с LADA обычно определяется нормальный или сниженный индекс массы тела (ИМТ) при постановке диагноза [9–12], как и у пациентов с СД 1. Однако есть крупные исследования по изучению LADA, в которых показан средний ИМТ (более 25,0 кг/м<sup>2</sup>) [13, 14]. Таким образом, нормальный ИМТ не является диагностическим критерием для диагноза LADA.

Развитие LADA обусловлено каскадом гормонально-метаболических изменений (и в первую очередь гипергликемии), связанных с гибелью  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, что также ведет к развитию тканевой гипоксии и появлению в клинической картине ангиопатий [15]. Сопоставление данных о наличии микрососудистых осложнений, сроках их развития и функциональном состоянии  $\beta$ -клеток поджелудочной железы показывает, что снижение концентрации С-пептида в крови после 4-го года течения заболевания при LADA (аналогично при СД 2) ассоциировано с наличием диабетических микроангиопатий. Ряд исследований последних лет указывают на ангиопротективные свойства С-пептида, проявляющиеся в защите клеток от глюкозоиндуцированного апоптоза и стимуляции их пролиферации, поэтому резкое снижение концентрации С-пептида при LADA способствует развитию диабетических микрососудистых осложнений. В то же время данный факт не в полной мере объясняет разницу между клинической тяжестью течения микрососудистых осложнений при LADA и СД 1 [16–18].

В развитии LADA важна потеря иммунологической толерантности к собственным антигенам, что проявляется селективным разрушением  $\beta$ -клеток панкреатических островков лимфоцитами CD8<sup>+</sup> (цитотоксическими) и CD4<sup>+</sup> (эффекторными). В настоящее время основа группой лимфоидных клеток, отвечающих за поддержание ауто толерантности, считают пул CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, экспрессирующих маркерную молекулу CD25 –  $\alpha$ -цепь рецептора IL-2 (IL-2R) [19]. Субпопуляцию CD4 + CD25 + high называют регуляторными Т-клетками (Treg). Treg стремятся ликвидировать активный ответ Т-клеток и предотвратить развитие аутоиммунных реакций, регулируя численность популяции Т-клеток и их дифференциацию, а также функцию эффекторных Т-клеток [20–23]. Функциональные свойства Treg опосредованы активностью FOXP3 (fork head box) – фактор транскрипции, непосредственно и косвенно регулирующий экспрессию более 300 генов. Супрессорная активность Treg непосредственно зависит от интенсивности экспрессии гена FOXP3. Снижение количества этих клеток или их супрессорной активности могут способствовать потере ауто толерантности к антигенам  $\beta$ -клеток и развитию аутоиммунного процесса. В литературе приводятся достаточно противоречивые данные по характеру изменений количественных и функциональных показателей Treg при различных заболеваниях, в т.ч. при СД 1 [24]. При LADA количественная и функциональная активность Treg, которые могут рассматриваться в качестве центральных регуляторов иммунного ответа и главных носителей феномена иммунологической толерантности, до сих пор остаются практически не изученными.

При СД 1 одной из причин развития аутоиммунитета является нарушение процесса элиминации аутореактивных иммунных лимфоидных клеток. В норме клоны аутореактивных клеток подвергаются апоптозу [25]. Взаимодействие 5 поверхностных маркерных молекул CD95 (Fas) с лигандом – CD95L (FasL) – запускает процесс гибели клеток. Таким образом, уровень экспрессии CD95 на поверхности клетки определяет ее готовность к вступлению в апоптоз. Маркеры апоптоза лимфоцитов у пациентов с LADA недостаточно изучены [26].

Один из наиболее значимых лабораторных показателей при проведении дифференциальной диагностики типа СД – уровень инсулина в крови. Но определение содержания инсулина в периферической крови не точно отражает эндогенную секрецию инсулина. Инсулин и С-пептид секретируются поджелудочной железой в эквивалентных количествах, но 50% или более инсулина расщепляется при первом же прохождении через печень [27]. Именно поэтому в большинстве исследований о секреции инсулина судят по концентрации С-пептида, измеренной после продолжительного голодания (более 10 ч) и на фоне стимуляции (глутатион S-трансфераза-GST, Mixed-meal tolerance test – ММТТ). В настоящее время в международных исследованиях в качестве «золотого стандарта» для оценки секреторной функции  $\beta$ -клеток принято использовать ММТТ с количественным определением концентрации С-пептида

в крови. Использование стандартного количества смешанной пищи считают более физиологичным стимулятором секреции инсулина, чем внутривенное введение глюкогона и пероральный прием раствора глюкозы. В связи с этим вопросы сравнительного изменения секреторной активности  $\beta$ -клеток на фоне ММТТ при СД 1, LADA и СД 2 представляют большой интерес [28, 29]. После манифестации СД 1 у некоторых пациентов в первые месяцы после установления диагноза отмечается преходящее снижение потребности в инсулине, связанное с сохраняющейся функцией оставшихся  $\beta$ -клеток. Этот период наиболее благоприятного течения СД 1, характеризующийся снижением потребности в экзогенном инсулине вплоть до его отмены, называется «медовым месяцем» или клинической ремиссией. Несмотря на значимость ремиссии, имеются немногочисленные работы, посвященные роли ауторегуляторных процессов в ее развитии [30].

Аутоантитела к антигенам  $\beta$ -клетки являются маркерами аутоиммунного процесса, их определение представляет высокую клиническую значимость при проведении дифференциальной диагностики типа СД. Вид аутоантител, их комбинации и титры в группах LADA и СД 1 были различны. У пациентов с LADA наиболее часто определялись антитела к GAD – 53,1%, по сравнению с 22,1% при СД 1. Также отмечена большая частота встречаемости комбинации GADA + IA-2A у пациентов с СД 1 (19% – при длительности заболевания до 6 мес., 26,3% – до 12 мес.), по сравнению с LADA (отсутствие – до 6 мес., 10% – до 12 мес.) и большая частота встречаемости комбинации GADA + ICA у пациентов с LADA (21,4% – при длительности заболевания до 6 мес., 25,% – до 12 мес.), по сравнению с СД 1 (9,5% – до 6 мес., 5,3% – до 12 мес.) [31].

В настоящее время активно изучаются генетические предикторы развития LADA. При сравнительном анализе распределения генотипов HLA класса II у пациентов с СД 1, LADA и в контрольной группе наблюдались выраженные отличия по частоте как высоко предрасполагающих, так и протективных генотипов и гаплотипов. В группе пациентов с СД 1 частота генотипов с двумя предрасполагающими гаплотипами оказалась значительно выше (55,7%), чем с одним предрасполагающим гаплотипом в сочетании с протективным или нейтральным (31,3%). Напротив, в группе пациентов с LADA, в отличие от СД 1, частота генотипов с двумя предрасполагающими гаплотипами значительно ниже (28,7%) [32].

Проведено исследование по изучению ассоциации полиморфного маркера – 23HphI гена *INS* (гена инсулина) у пациентов с LADA в сравнении с СД 1 по типу «случай-контроль». Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера – 23HphI гена *INS* в группе с СД 1 и контрольной группе, а также в группе с LADA и контрольной группе, показал наличие достоверных отличий. Достоверное увеличение частоты аллеля А в группе больных СД 1 и LADA показывает ассоциацию аллеля А и генотипа АА с повышенным риском развития как СД 1, так и LADA. В то же время установлена ассоциация аллеля Т и генотипа ТТ с пониженным риском

развития СД 1 и LADA. Достоверной разницы в распределении частот в группах LADA и СД 1 обнаружено не было. Таким образом, полиморфный маркер –23HphI гена *INS* достоверно ассоциирован как с СД 1, так и с LADA [33].

## ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С LADA

После выявления клинических и лабораторных характеристик LADA необходимо выделить основные подходы к назначению антигипергликемической терапии. Коррекция образа жизни и питания улучшает гликемический контроль при СД 1 и СД 2 и, предположительно, улучшает краткосрочный гликемический контроль при LADA, но необходимы исследования, чтобы определить, сохраняет ли он функцию  $\beta$ -клеток в долгосрочной перспективе. Если разрушение  $\beta$ -клеток при LADA медленно прогрессирует, то это означает более широкое терапевтическое окно, для подтверждения чего необходимы дальнейшие исследования [34].

Главная тактика лечения больных с LADA должна быть направлена на сохранение собственной секреции инсулина. Для этого необходимо своевременное назначение инсулинотерапии. Обсуждается вопрос о возможности использования препаратов периферического действия (бигуаниды и глитазоны), которые не вызывают истощения  $\beta$ -клеток, однако их эффективность пока не установлена. Назначение любых секретогенов, в т.ч. препаратов сульфонилмочевины, противопоказано [35].

Важным вопросом является эффективность режимов инсулинотерапии (предварительно смешанный инсулин 2 раза в день, режим базис-болюсного инсулина) для

сохранения функции  $\beta$ -клеток. Большинство пациентов становятся инсулинозависимыми в течение 6 лет после постановки диагноза. Однако пациентам, которым проводилась базис-болюсная терапия с прандиальным аналогом человеческого инсулина Хумалог® в сочетании с базальными аналогами человеческого инсулина (Левемир® и Лантус®), также рекомендуется проведение комбинированной терапии с ультракоротким аналогом инсулина Апидра®. Принимая эту комбинацию, в 100% случаев показано, что в сочетании с аналогом человеческого инсулина Лантус®, его использование составляет 25,0%. [36–38]. Аналоги человеческого инсулина приобретают ведущее положение в лечении не только СД 1, но и LADA, что очевидно связано с рядом их свойств, которые позволяют быстрее достичь целевых уровней компенсации углеводного обмена, избегая ряда осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LADA достаточно сложно диагностировать, поэтому часто назначается неправильная тактика лечения [39, 40]. На данный момент имеется мало данных об эффективности различных классов препаратов, что обуславливает дальнейшее подробное изучение данного типа диабета. В настоящее время не существует специальных алгоритмов по лечению LADA. Большинство исследователей склоняется к целесообразности раннего назначения инсулинотерапии этим пациентам.

Поступила / Received 28.09.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021  
Принята в печать / Accepted 25.10.2021

## Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017;20(15):1–121. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/8341>.
- Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z., Rowley M.J., Knowles W., Mackay I.R. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359–362. <https://doi.org/10.2337/diab.42.2.359>.
- Никонова Т.В., Пекарева Е.В., Дедов И.И. Функциональная активность  $\beta$ -клеток и периферическая инсулинорезистентность у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2012;15(3):24–26. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6082>.
- Ovsyannikova A.K., Ryman O.D., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Shakhtshneider E.V., Orlov P.S. et al. A Case of Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Family with a Novel *HNF1A* Gene Mutation in Five Generations. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):413–420. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0350-8>.
- Aycan Z., Berberoglu M., Adiyaman P., Ergür A.T., Ensari A., Evliyaoğlu O., Siklar Z., Ocal G. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LAD) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(11):1565–1569. <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.11.1565>.
- Силко Ю.В., Никонова Т.В., Иванова О.Н., Степанова С.М., Шестакова М.В., Дедов И.И. Ассоциация полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 с низкими концентрациями аутоантител при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA). *Сахарный диабет*. 2016;19(3):199–203. <https://doi.org/10.14341/DM2003418-21>.
- Гурова О.Ю., Фадеев В.В., Малолеткина Е.С. Инъекционная терапия при сахарном диабете 2 типа: существуют ли эффективные способы повышения приверженности лечению? *Сахарный диабет*. 2018;21(6):524–533. <https://doi.org/10.14341/DM9603>.
- Рагимов М.Р., Омельчук Д.Д., Ибрагимова Л.И., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Клинический случай медленно развивающегося иммуноопосредованного диабета у 14-летнего пациента. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):70–73. <https://doi.org/10.14341/DM12397>.
- Turner R., Stratton I., Horton V., Manley S., Zimmet P., Mackay I.R. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350(9087):1288–1293. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)03062-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)03062-6).
- Juneja R., Hirsch I.B., Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Greenbaum C.J., Palmer J.P. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2001;50(9):1008–1013. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.25654>.
- Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Palmer J.P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4635–4644. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1120>.
- Pozzilli P., Mario U.D. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1460–1467. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1460>.
- Hosszúfalusi N., Vataj A., Rajczy K., Prohászka Z., Pozsonyi E., Horváth L. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*. 2003;26(2):452–457. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.452>.
- Douek I.F., Gillespie K.M., Bingley P.J., Gale E.A. Diabetes in the parents of children with Type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(4):495–501. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0790-0>.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Синицына Е.И., Шестакова М.В. Глюкагон и альфа-клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2013;16(3):35–40. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-815>.
- Cosentino A., Gambelunghe G., Tortoioli C., Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes

- in adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:337–340. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb03000.x>.
17. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissén M. et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48(1):150–157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>.
  18. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Murao S. et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care*. 2002;25(6):995–1001. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.6.995>.
  19. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum C.J., Palmer J.P., Rolandsson O., Colman P.G. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206–2212. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1960-7>.
  20. Jutel M., Akdis C.A. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:158–177. <https://doi.org/10.1159/000155000>.
  21. Zhang H., Kong H., Zeng X., Guo L., Sun X., He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *J Transl Med*. 2014;12:125. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-125>.
  22. Jung M.K., Kwak J.E., Shin E.C. IL-17A-Producing Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T Cells and Human Diseases. *Immune Netw*. 2017;17(5):276–286. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.5.276>.
  23. Li L., Boussiotis V.A. Control and regulation of peripheral tolerance in allergic inflammatory disease: therapeutic consequences. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:178–188. <https://doi.org/10.1159/000155086>.
  24. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., Горелышева В.А., Прокофьев С.А., Карпунин А.В., Дедов И.И. Роль регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high Т-лимфоцитов и их функциональной активности в развитии и прогрессировании сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):25–31. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5483>.
  25. Kaneko K., Satake C., Yamamoto J., Takahashi N., Sawada S., Imai J. et al. A case of idiopathic type 1 diabetes with subsequent recovery of endogenous insulin secretion despite initial diagnosis of fulminant type 1 diabetes. *Enocr J*. 2017;64(3):369–374. <https://doi.org/10.1507/endocrj.E16-0245>.
  26. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Лазаренко Ф.Э., Ворожцова И.Н., Рязанцева Н.В. Взаимосвязь иммунологических и метаболических факторов в развитии и прогрессировании микроангиопатий при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA). *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(1):73–78. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-73-78>.
  27. Аметов А.С. Роль бета-клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2008;11(4):6–11. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5581>.
  28. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., Горелышева В.А., Степанова С.М., Тишина Ю.В. и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). *Сахарный диабет*. 2011;14(1):28–34. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6247>.
  29. Деревянок О.С., Никонова Т.В., Смирнова О.М., Дедов И.И. Интеркуррентные аутоиммунные процессы при сахарном диабете 1-го типа. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):50–53. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871050-53>.
  30. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):20–27. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
  31. Табеева К.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (ДТЗ, сахарный диабет I типа, аутоиммунный гломерулонефрит). *Сахарный диабет*. 2004;7(4):30–32. <https://doi.org/10.14341/DM2004430-32>.
  32. Carlsson A., Sundkvist G., Groop L., Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):76–80. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6228>.
  33. Дедов И.И., Титович Е.В., Кураева Т.Л., Атаманова Т.М., Зверева Я.С., Прокофьев С.А. Взаимосвязь генетических и иммунологических маркеров у родственников больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2008;11(4):46–49. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/index.php/dia/article/view/6507>.
  34. Paronen J., Liu E., Moriyama H., Devendra D., Ide A., et al. Genetic differentiation of poly I:C from B:9-23 peptide induced experimental autoimmune diabetes. *J Autoimmun*. 2004;22(4):307–313. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2004.01.006>.
  35. Тихонова Т.М. Математическая модель определения группы риска развития медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых. *Сахарный диабет*. 2014;17(1):15–20. <https://doi.org/10.14341/DM2014115-20>.
  36. Li X, Yang L, Zhou Z, Huang G, Yan X. Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(11):1728–1732. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642146/>.
  37. Zhao Y, Scott N.A., Quah H.S., Krishnamurthy B., Bond F., Loudovaris Th. et al. Mouse pancreatic beta cells express MHC class II and stimulate CD4<sup>+</sup> T cells to proliferate. *Eur J Immunol*. 2015;45(9):2494–2503. <https://doi.org/10.1002/eji.201445378>.
  38. Couper JJ., Beresford S., Hirte C., Baghurst P.A., Pollard A., Tait B.D. et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):94–99. <https://doi.org/10.2337/dc08-0821>.
  39. Сунцов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2012;15(1):6–9. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5971>.
  40. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. *Сахарный диабет*. 2008;11(4):18–23. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>.

## References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1S):1–121. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/8341>.
2. Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z., Rowley M.J., Knowles W., Mackay I.R. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359–362. <https://doi.org/10.2337/diab.42.2.359>.
3. Nikonova T.V., Pekareva E.V., Dedov I.I. Functional activity and peripheral insulin resistance in patients with different types of onset of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2012;15(3):24–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6082>.
4. Ovsyannikova A.K., Ryamar O.B., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Shakhtshneider E.V., Orlov P.S. et al. A Case of Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Family with a Novel *HNF1A* Gene Mutation in Five Generations. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):413–420. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0350-8>.
5. Aycaan Z., Berberoglu M., Adiyaman P., Ergür A.T., Ensari A., Evliyaoglu O., Siklar Z., Ocal G. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(11):1565–1569. <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.11.1565>.
6. Silko Yu.V., Nikonova T.V., Ivanova O.N., Stepanova S.M., Shestakova M.V., Dedov I.I. Association of polymorphism rs7903146 gene TCF7L2 with low concentrations of autoantibodies in latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(3):199–203. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2003418-21>.
7. Gurova O.Yu., Fadeev V.V., Maloletkina E.S. Injectable therapy in type 2 diabetes mellitus: strategies to improve therapeutic adherence. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):524–533. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9603>.
8. Ragimov M.R., Omelchuk D.D., Ibragimova L.I., Derevyanko O.S., Nikonova T.V. Slowly evolving, immune-mediated diabetes in 14-year-old patient: a case report. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):70–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12397>.
9. Turner R., Stratton I., Horton V., Manley S., Zimmet P., Mackay I.R. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350(9087):1288–1293. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)03062-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)03062-6).
10. Juneja R., Hirsch I.B., Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Greenbaum C.J., Palmer J.P. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2001;50(9):1008–1013. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.25654>.
11. Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Palmer J.P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4635–4644. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1120>.
12. Pozzilli P., Mario U.D. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1460–1467. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1460>.
13. Hosszúfalusi N., Vataj A., Rajczyk K., Prohászka Z., Pozsonyi E., Horváth L. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*. 2003;26(2):452–457. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.452>.
14. Douek I.F., Gillespie K.M., Bingley P.J., Gale E.A. Diabetes in the parents of children with Type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(4):495–501. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0790-0>.

15. Petunina N.A., Trukhina L.V., Sinicyna E.I., Shestakova M.V. Glucagon and alpha-cells as a novel therapeutic target in the management of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-815>.
16. Cosentino A., Gambelunghe G., Tortoioli C., Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:337–340. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb03000.x>.
17. Tuomi T., Carlsson A., Li H., Isomaa B., Miettinen A., Nilsson A., Nissén M. et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48(1):150–157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>.
18. Takeda H., Kawasaki E., Shimizu I., Konoue E., Fujiyama M., Muraio S. et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care*. 2002;25(6):995–1001. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.6.995>.
19. Fourlanos S., Dotta F., Greenbaum C.J., Palmer J.P., Rolandsson O., Colman P.G. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206–2212. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1960-7>.
20. Jutel M., Akdis C.A. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:158–177. <https://doi.org/10.1159/000155000>.
21. Zhang H., Kong H., Zeng X., Guo L., Sun X., He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *J Transl Med*. 2014;12:125. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-125>.
22. Jung M.K., Kwak J.E., Shin E.C. IL-17A-Producing Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T Cells and Human Diseases. *Immune Netw*. 2017;17(5):276–286. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.5.276>.
23. Li L., Boussiotis V.A. Control and regulation of peripheral tolerance in allergic inflammatory disease: therapeutic consequences. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:178–188. <https://doi.org/10.1159/000155086>.
24. Nikonova T.V., Apanovich P.V., Pekareva E.V., Gorelysheva V.A., Prokofev S.A., Karpukhin A.V., Dedov I.I. The role of regulatory CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high T-lymphocytes and their functional activity in the development of type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5483>.
25. Kaneko K., Satake C., Yamamoto J., Takahashi H., Sawada S., Imai J. et al. A case of idiopathic type 1 diabetes with subsequent recovery of endogenous insulin secretion despite initial diagnosis of fulminant type 1 diabetes. *Enocr J*. 2017;64(3):369–374. <https://doi.org/10.1507/endocrj.E16-0245>.
26. Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Lazarenko F.E., Vorozhtsova I.N., Ryazantseva N.V. Immunological and metabolic factors interaction in the development and progression of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(1):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-73-78>.
27. Ametov A.S. Role of  $\beta$ -cells in regulating glucose homeostasis in health and in type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2008;11(4):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5581>.
28. Nikonova T.V., Apanovich P.V., Pekareva E.V., Gorelysheva V.A., Stepanova S.M., Tishina Yu.V. et al. Immunogenetic characteristics of LADA. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6247>.
29. Derevyanko O.S., Nikonova T.V., Smirnova O.M., Dedov I.I. Intercurrent and autoimmune processes in type 1 diabetes mellitus. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(10):50–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871050-53>.
30. Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Titovich E.V., Peterkova V.A. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
31. Tabeeva K.I., Nikonova T.V., Smirnova O.M. Type 3 polyglandular autoimmune syndrome (Graves' disease, type 1 diabetes mellitus, autoimmune glomerulonephritis). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2004;7(4):30–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004430-32>.
32. Carlsson A., Sundkvist G., Groop L., Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):76–80. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6228>.
33. Dedov I.I., Titovich E.V., Kuraeva T.L., Atamanova T.M., Zvereva Ya.S., Prokofev S.A. Relationship between genetic and immunological markers in relatives of type 1 diabetic patients. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2008;11(4):46–49. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endo-journals.ru/index.php/dia/article/view/6507>.
34. Paronen J., Liu E., Moriyama H., Devendra D., Ide A., et al. Genetic differentiation of poly I:C from B9-23 peptide induced experimental autoimmune diabetes. *J Autoimmun*. 2004;22(4):307–313. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2004.01.006>.
35. Tikhonova T.M. A mathematical model for stratification of LADA risk groups. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2014;17(1):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2014115-20>.
36. Li X., Yang L., Zhou Z., Huang G., Yan X. Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(11):1728–1732. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642146/>.
37. Zhao Y., Scott N.A., Quah H.S., Krishnamurthy B., Bond F., Loudovaris Th. et al. Mouse pancreatic beta cells express MHC class II and stimulate CD4<sup>+</sup> T cells to proliferate. *Eur J Immunol*. 2015;45(9):2494–2503. <https://doi.org/10.1002/eji.201445378>.
38. Couper J.J., Beresford S., Hirte C., Baghurst P.A., Pollard A., Tait B.D. et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):94–99. <https://doi.org/10.2337/dc08-0821>.
39. Suntsov Yu.I. Modern antihyperglycemic agents prescribed in Russia for type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2012;15(1):6–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5971>.
40. Smirnova O.M., Kononenko I.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus heterogeneity. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): definition, prevalence, clinical features, diagnosis, treatment principles. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2008;11(4):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>.

### Информация об авторах:

**Овсянникова Алла Константиновна**, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; [aknikolaeva@bk.ru](mailto:aknikolaeva@bk.ru)

**Галенок Регина Борисовна**, студентка, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; [rgalenok@gmail.com](mailto:rgalenok@gmail.com)

**Рымар Оксана Дмитриевна**, д.м.н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; [orymar23@gmail.com](mailto:orymar23@gmail.com)

### Information about the authors:

**Alla K. Ovsyannikova**, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Population and Prophylactic Research of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; [aknikolaeva@bk.ru](mailto:aknikolaeva@bk.ru)

**Regina B. Galenok**, Student, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; [rgalenok@gmail.com](mailto:rgalenok@gmail.com)

**Oksana B. Ryamar**, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate designated to serve as Head of the Laboratory of Clinical-Population and Prophylactic Studies on Internal and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; [orymar23@gmail.com](mailto:orymar23@gmail.com)

# «Долгий ковид» (постковидный синдром). Механизм возникновения, диагностика и реабилитация

Е.Д. Чой, <https://orcid.org/0000-0003-0404-7749>, [drchoiworld@gmail.com](mailto:drchoiworld@gmail.com)

Центр европейской и восточной медицины; 121099, Россия, Москва, ул. Композиторская, д. 17

## Резюме

**Введение.** Статья посвящена изучению механизма возникновения постковидного синдрома, новому лабораторному методу его диагностики и вопросам лекарственной и немедикаментозной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

**Цель.** Изучение возможностей применения метода монохромного анализа наночастиц для инструментально-лабораторной диагностики постковидного синдрома и обоснование применения комплексных терапевтических подходов к лечению больных.

**Материалы и методы.** Методом монохромного анализа наночастиц был исследован биоматериал (слюна) 250 пациентов, перенесших COVID-19 в легкой, средней и тяжелой формах, с незначительным преобладанием лиц мужского пола в возрастном диапазоне от 18 до 75 лет, находившихся в Центре восточной и европейской медицины (Москва) на восстановительном лечении в период с июня 2020 г. по сентябрь 2021 г.

**Результаты.** По результатам проведенной работы было установлено, что наиболее типичный спектр слюны больных с диагнозом «постковидный синдром» являлся многомодальным (три и более пика) с наибольшим вкладом (45%) в светорассеяние на агрегатах наночастиц с диаметром свыше 1000 нм, с детектируемыми наночастицами среднего поддиапазона спектра от 119 до 122 нм при 15%-ном вкладе в рассеяние света и повышенным вкладом в светорассеяние до 41% на мелких наночастицах диаметром 22 нм. Анализ результатов исследования показал статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) появление пика 119 нм на гистограмме больных, не наблюдаемого ни в группе практически здоровых лиц (контрольная группа), ни в группе пациентов с общесоматической патологией (группа сравнения).

**Выводы.** Был разработан алгоритм неинвазивной диагностики постковидного синдрома по слюне. Также особое внимание в ходе исследования уделялось разработке комплексного подхода к реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, включающего лекарственные и немедикаментозные методы лечения.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, монохромный анализ наночастиц, неинвазивная диагностика, слюна, лечение, реабилитация

**Для цитирования:** Чой Е.Д. «Долгий ковид» (постковидный синдром). Механизм возникновения, диагностика и реабилитация. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):156–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-156-164>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# “Long covid” (postcovid syndrome). Mechanism of occurrence, diagnosis and rehabilitation

En D. Choi, <https://orcid.org/0000-0003-0404-7749>, [drchoiworld@gmail.com](mailto:drchoiworld@gmail.com)

Center for European and Oriental Medicine; 17, Kompozitorskaya St., Moscow, 121099, Russia

## Abstract

**Introduction.** The article is devoted to the study of the mechanism of occurrence of postcovid syndrome, a new laboratory method for its diagnosis and issues of drug and non-drug rehabilitation of patients who have suffered COVID-19.

**The purpose** of this work was to study the possibilities of using the method of monochrome analysis of nanoparticles for instrumental and laboratory diagnostics of postcovid syndrome and to substantiate the use of complex therapeutic approaches to the treatment of patients.

**Materials and methods.** The biomaterial (saliva) of 250 patients who underwent COVID-19 in mild, moderate and severe forms, with a slight predominance of males, in the age range from 18 to 75 years, who were in the Center of Eastern and European Medicine (Moscow) on rehabilitation treatment in the period from June 2020 to September 2021, was studied by the method of monochrome analysis of nanoparticles. According to the results of the work carried out, it was found that the most typical saliva spectrum of patients diagnosed with “postcovid syndrome” was multimodal (three or more peaks) with the greatest contribution (45%) to light scattering on agglomerates of nanoparticles with a diameter of more than 1000 nm, with detectable nanoparticles of the middle sub-range of the spectrum from 119 to 122 nm with a 15% contribution to light scattering and an increased contribution to light scattering up to 41% on small nanoparticles with a diameter of 22 nm.

**Results.** Analysis of the results of the study showed a statistically significant ( $p < 0.01$ ) appearance of a peak of 119 nm on the histogram of patients, which was not observed either in the group of practically healthy individuals (control group) or in the group of patients with general somatic pathology (comparison group).

**Conclusions.** An algorithm for non-invasive diagnosis of postcovid syndrome by saliva was developed. Also, special attention was paid during the study to the development of an integrated approach to the rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection, including medicinal and non-medicinal methods of treatment.

**Keywords:** COVID-19, post-covid syndrome, monochrome analysis of nanoparticles, non-invasive diagnosis of “long covid”, saliva, treatment, rehabilitation

**For citation:** Choi E.G. “Long covid” (postcovid syndrome). Mechanism of occurrence, diagnosis and rehabilitation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):156–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-156-164>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, после того как в конце 2019 г. были зарегистрированы первые заболевшие в Ухане (Китай), широко распространилась по миру и отрицательно сказалась на здоровье многих людей и экономике всех стран [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день зарегистрировано более 230 млн случаев новой коронавирусной инфекции [2]. COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2 и схожими штаммами (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2) [3]. Входными воротами для инфекции наиболее часто являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей (посредством прикрепления к АПФ2-рецептору) [4], затем вирус проникает практически во все органы и ткани человека, вызывая соответствующую симптоматику [5]. При этом возникает выраженная интоксикация организма с признаками поражения дыхательной системы (носа, глотки, гортани, трахеи, бронхов и легких) [6]. Некоторые из симптомов сохраняются при завершении острой фазы заболевания и могут оставаться в организме достаточно долго, что получило название постковидного синдрома (ПС) [7], который оказывает разрушительное влияние на дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, иммунную, пищеварительную и опорно-двигательную системы пациента после «официального ковида» [8]. Мировые данные по частоте встречаемости ПС различны, потому что у специалистов имелось мало времени с начала пандемии, чтобы дать оценку длительным и сверхдлительным временным изменениям состояния здоровья переболевших новой коронавирусной инфекцией [9]. Клиника постковидного синдрома разнообразна: пациенты жалуются на усталость (самое частое и выраженное проявление из всех симптомов), одышку (стоит на втором месте по частоте встречаемости), проблемы со сном (сонливость в течение дня и бессонница ночью), боли в ушах (часто сопровождающиеся ощущениями постукивания и шума), головные боли (отмечается их диффузный характер), сердцебиение (в покое и особенно при физической нагрузке), непреходящее снижение работоспособности (немотивированная усталость и снижение физической силы), тянущие мышечно-фасциальные боли (преимущественно в икроножных мышцах и поясничном отделе позвоночника), снижение памяти и концентрации внимания (нарушение когнитивных функций), депрессию (снижение настроения), потерю обоняния и вкусовых ощущений (частота встречаемости около 18%), нарушение работы желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, метеоризм, болевые ощущения в эпигастральной области и правом подреберье) [10].

В механизме развития данных симптомов особая роль отводится предположениям о его:

- воспалительном патогенезе (энцефалопатия, миокардит, пневмонит);
- иммунологическом механизме развития (последствия выброса цитокинов, активация гуморального и клеточного звеньев иммунитета, образование циркулирующих иммунных комплексов);
- гипоксии как причине кислородного голодания тканей;
- нарушении реологии крови (тромбоэмболические осложнения) [11].

Данные симптомы достаточно широко распространены (более 76%) у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, что не может не создавать проблемы для восстановления органов и систем организма, наиболее пострадавших в течение болезни [12].

Эксперты ВОЗ считают, что приоритет в изучении ПС должен отдаваться разработке новых объективных и неинвазивных методов его диагностики, а также нестандартных терапевтических подходов к лечению, как медикаментозных, так и немедикаментозных [13]. Существующие на сегодняшний день методы диагностики ПС требуют использования специализированного диагностического оборудования, дорогостоящих реагентов, высококвалифицированного медицинского персонала и разветвленной сети лабораторной инфраструктуры [14]. Инвазивность забора биоматериала приводит к удорожанию анализов, т.к. есть риск заражения медперсонала заболеваниями, передающимися через кровь [15]. Учитывая глобальный характер проблем в состоянии здоровья лиц, перенесших COVID-19, становится очевидным невозможность справиться с данной ситуацией без использования новых прогрессивных неинвазивных методов лабораторной диагностики постковидного синдрома [16].

**Цель** настоящей работы – изучить возможности применения метода монохромного анализа наночастиц для инструментально-лабораторной диагностики постковидного синдрома у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией. Также рассматриваются задачи обоснования применения комплексных терапевтических подходов к реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, включающих медикаментозные и альтернативные подходы к восстановительному лечению пациентов, с осложнениями перенесших новую коронавирусную инфекцию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом МАН были обследованы 250 пациентов с незначительным преобладанием лиц мужского пола, перенесших COVID-19 в легкой, средней и тяжелой формах. Возрастной диапазон обследованных лиц составил

от 18 до 75 лет, преимущественно в возрасте 40–65 лет. Больные были обследованы, находясь в Центре восточной и европейской медицины (Москва) на восстановительном лечении в период с середины 2020 по сентябрь 2021 г. Во всех случаях перенесенный COVID-19 подтверждался ПЦР-тестированием и компьютерной томографией органов грудной клетки (очаговые изменения в легких по типу «матового стекла»).

Учитывая успешность применения на протяжении последних десятилетий лазерных методов исследования нативных биологических жидкостей (НБЖ), в частности лазерную корреляционную спектроскопию (ЛКС) [17], в последние годы появилась возможность усовершенствования приборной базы и программного обеспечения устройства, что легло в основу нового высокотехнологичного продукта – монохромного анализатора наночастиц (МАН).

Состав установки МАН: спектрометр лазерный с длиной волны 633 нм; персональный компьютер с эксклюзивным программным обеспечением для приема сигнала с аналого-цифрового преобразователя и последующей обработки результатов исследования; лабораторная посуда для подготовки образцов к исследованию.

Спектрометр МАН состоит из следующих узлов: оптического блока; кюветы для исследования биологической жидкости; гелий-неонового лазера (длина волны 633 нм); фотоприемника; аналого-цифрового преобразователя (АЦП); блока питания.

Оптический блок спектрометра состоит из оптических элементов, фокусирующих лазер на кювете с исследуемым образцом биологической жидкости и собирающих рассеянный свет от кюветы с находящейся в ней исследуемой НБЖ на фотоприемное устройство. Оптический блок спектрометра выполняет фиксацию положения лазера, фотоприемного устройства и элементов формирующей оптики. Лазерный модуль состоит из гелий-неонового лазера и блока его питания. Фотоприемное устройство (ФПУ) предназначено для регистрации рассеянного света от частиц исследуемого образца, преобразования его в электрический сигнал и усиления его для подачи на АЦП. Фотоприемник обеспечивает высокую чувствительность преобразования падающего света лазера в электрический ток. АЦП представляет собой 14-разрядный преобразователь входного напряжения в диапазоне от 0 до 3 В в полосе частот от 0 до 10 МГц. Подача оцифрованного сигнала на компьютер осуществляется через USB-порт. Блок питания спектрометра предназначен для получения стабильного напряжения, необходимого для питания электронных устройств прибора из напряжения 220 В с частотой 50 Гц.

Принципиальная оптическая схема спектрометра МАН приведена на рис. 1.

Исходя из того, что объектом исследований являются жидкости, в т.ч. биологические, которые содержат в своем составе наночастицы белков, длина волны излучения устанавливалась исходя из спектров поглощения белков, воды и крайних размеров белковых комплексов слюны порядка от 1 до 1000 нм. Выбор длины волны лазерного

излучения в окне прозрачности спектра поглощения воды позволяет избежать потери мощности излучения за счет поглощения и, соответственно, возбуждения молекул воды. В связи с вышесказанным для исследования водных растворов слюны оптимальным является длина волны лазерного излучения 633 нм.

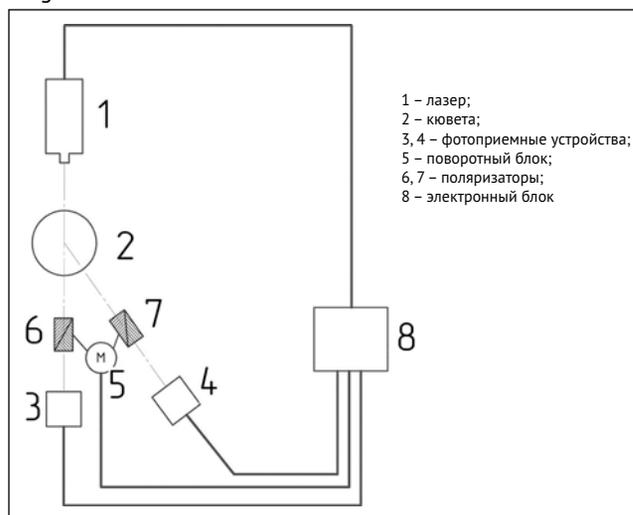
Метод МАН, используемый в настоящих исследованиях, суть которого заключается в модуляции лазерного излучения частотой броуновского колебания исследуемых частиц, подразумевает, что влияние фотонов света лазерного излучения не должно вносить значимых изменений в исследуемую систему. Таким образом, к рабочим узлам аппаратуры, одним из которых является лазерный модуль, предъявляются высокие требования.

Прибор МАН предназначен для исследования органических и неорганических наночастиц в жидкостях, в т.ч. биологических. По своим параметрам МАН не уступает зарубежным ЛК-спектрометрам (быстродействие составляет 1–5–10 мин в зависимости от количества накоплений), что может влиять на погрешность измерений, объем исследуемой жидкости от 0,5 до 5 мл, диапазон измеряемых размеров частиц от 1 нм до 10 мкм. Таким образом, результаты измерений показывают, что МАН позволяет получать достоверные результаты, а также исследовать полидисперсные растворы биологических жидкостей, такие как слюна и плазма крови. Применяемый способ позволяет оценить состояние организма путем прямого измерения распределения по размерам наноструктур в слюне человека по результатам МАН-исследования.

При исследовании параметров частиц методом МАН важно минимизировать влияние факторов на исследуемую среду, в т.ч. и нелинейные эффекты [18]. Это связано с тем, что информация о размерах и процентном соотношении частиц в образце слюны связана с мощностью рассеянного ими света [19]. Растворы наночастиц в слюне обычно малоцентрированы и могут проявлять нелинейные свойства при взаимодействии с низкоинтенсив-

● **Рисунок 1.** Блок-схема монохроматического анализатора наночастиц

● **Figure 1.** Monochromatic nanoparticle analyzer block diagram



ным лазерным излучением [20]. В зависимости от свойств слюны и содержащихся в ней наночастиц, различных по форме и размерам, нелинейность интенсивности выходного излучения в зависимости от входной интенсивности носит различный характер [21]. Для автоматизации обработки выходных данных спектрометра МАН был использован аналого-цифровой преобразователь АЦП E20-10, поставляемый фирмой LCard в комплекте с АЦП. Это позволило записывать сигнал с МАН в цифровом формате на жесткий диск персонального компьютера. Для визуализации результатов исследования образцов применялась программа-классификатор, которая позволяла в автоматическом режиме анализировать спектры, выдавая информацию о гидродинамических размерах наночастиц и их вкладе в светорассеяние [22]. Алгоритм работы программы-классификатора основан на т.н. методе теории групп, когда индивидуальные спектры дифференцируются между собой в 32-мерном пространстве [23]. Для каждой из двух сравниваемых групп проводились границы зон, которые соответствовали дисперсиям распределений «две сигмы» [24]. Масштабы по осям отображались в логарифмическом масштабе [25]. Результаты измерения образцов слюны методом МАН представляются в виде гистограмм, описывающих вид функции распределения частиц слюны по размерам (диаметру) и вкладу в светорассеяние [26], при этом высота пиков пропорциональна относительному вкладу частиц данного диаметра в суммарный спектр лазерного излучения в заданном частотном диапазоне [27]. Весь диапазон спектра от 1 до 10 000 нм условно разделялся на пять фракций (поддиапазонов) соответственно размерам детектируемых наночастиц: 1–10 нм; 11–30 нм; 31–70 нм; 71–150 нм; >151 нм [28]. Статанализ данных проводился с вычислением показателя «среднее арифметическое» и его стандартной ошибки, а в случае попарного сравнения результатов исследования, полученных от двух и более групп, – с помощью метода попарного множественного сравнения [29].

Для оценки достоверности показаний МАН проводились измерения опытных образцов, которые состояли из сферических наночастиц латекса диаметром 100 нм и в виде суспензии находились в водном растворе. Их размеры, полученные после обработки данных в программе-классификаторе, составляли 96–102 нм. По серии проведенных измерений относительная погрешность составила не более 4%. Результаты замеров частиц латекса с диаметром 100 нм в водной суспензии показаны в *табл. 1*.

Важным фактором в измерениях, проводимых методом МАН, является время экспозиции. Измерения проводились несколько раз подряд (время одного измерения составляет 10 мин), пробирка с раствором не извлекалась из кюветы, и воздействие на образец лазерного излучения было постоянным [30].

Забор слюны у пациентов проводился строго натощак, перед взятием биоматериала проводилось предварительное полоскание полости рта в течение 10–15 с 25–40 мл изотонического раствора натрия хлорида.

● **Таблица 1.** Результаты замеров сферических наночастиц латекса диаметром 100 нм

● **Table 1.** Measurements of 100 nm spherical latex nanoparticles

№ измерения	Первая серия измерений	Вторая серия измерений
	Средние размеры наночастиц латекса, нм	
1	102	101
2	98	100
3	96	98

Хранение образцов осуществлялось при комнатной температуре – в течение 6 ч, при температуре от 2 до 8 °С – в течение 3 сут., при температуре -20 °С – в течение полугода, при температуре -70 °С – длительно.

Определение размеров наночастиц слюны проводилось следующим образом: раствор слюны в виде ротоглоточного смыва (РГС) после 10-минутного центрифугирования при 2 500 об/мин микропипеткой отбирался и помещался в кювету МАН, проводилось три измерения подряд в течение 10 мин каждое, раствор постоянно находился под воздействием лазерного излучения при комнатной температуре.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

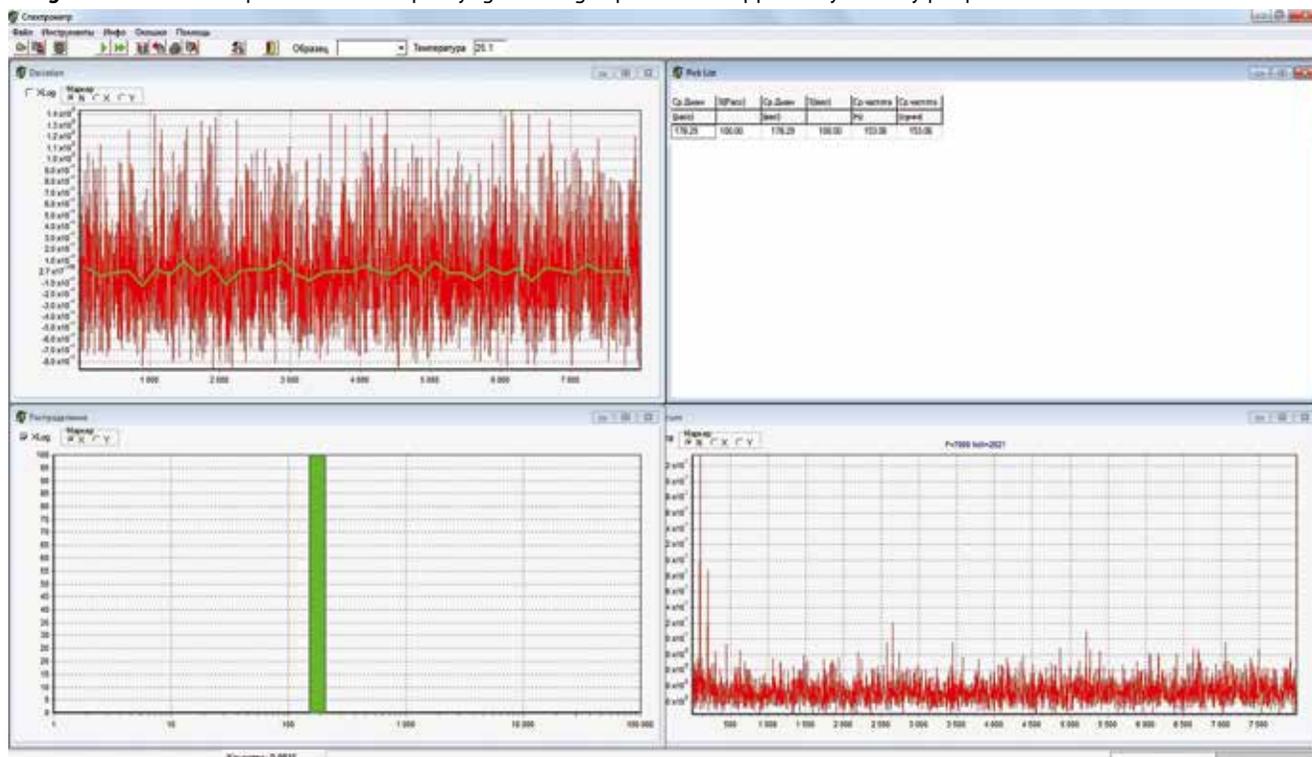
Исследование было подразделено на несколько этапов, первым из которых являлось определение характерных особенностей спектра РГС практически здоровых людей. На *рис. 2* представлен наиболее типичный спектр РГС практически здоровых людей (30 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 35 лет).

Основными особенностями, характеризующими РГС-спектры практически здоровых людей, являлись мономодальность распределения частиц слюны по размеру, наибольший вклад (до 100%) в светорассеяние на наночастицах среднего гидродинамического диаметра 178 нм и наличие т.н. окон прозрачности – отсутствие наночастиц в других спектральных поддиапазонах.

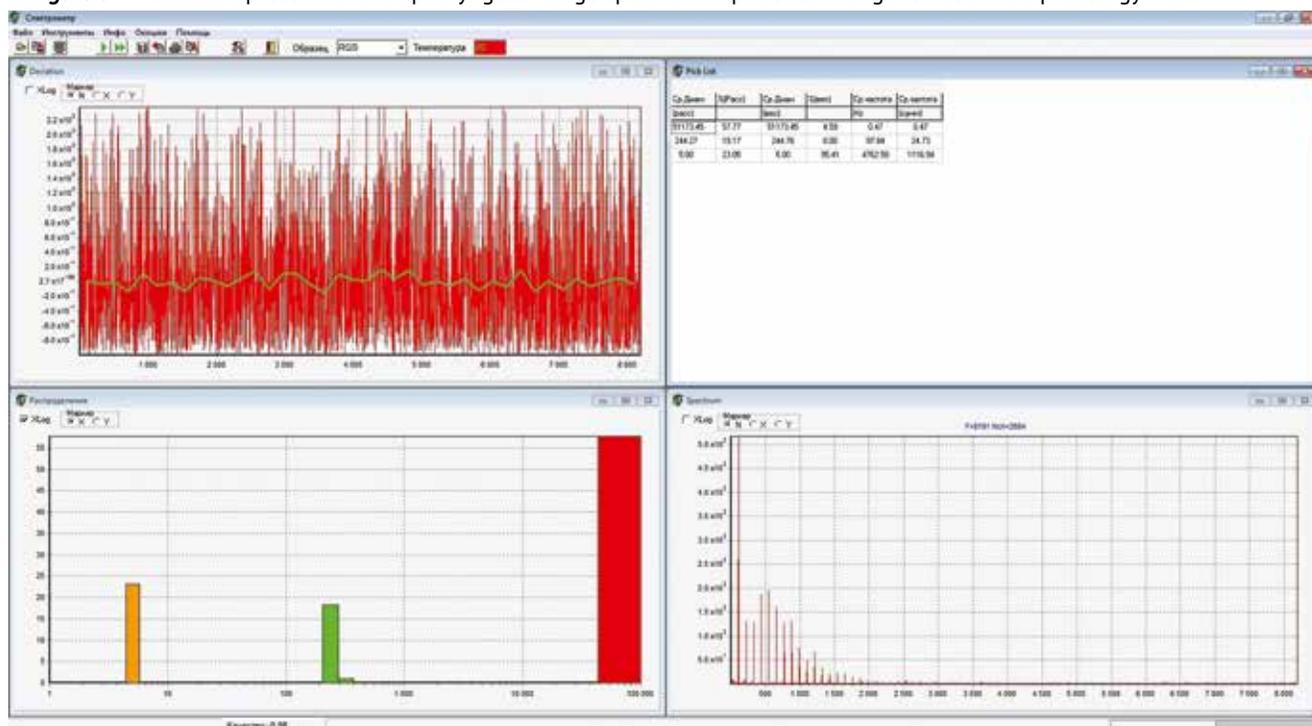
Второй этап исследований проводился с целью определения сдвигов в субфракциях наночастиц пациентов с распространенными общесоматическими заболеваниями (хронический бронхит, распространенный остеохондроз позвоночника, ишемическая болезнь сердца и др.). На *рис. 3* представлен наиболее типичный спектр РГС пациентов с общесоматической патологией (45 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет).

РГС-спектры лиц с общесоматическими заболеваниями характеризовались тремя и более пиками (модами) распределения частиц слюны по размеру, с наибольшим вкладом (58%) в светорассеяние на агрегатах наночастиц с гидродинамическим диаметром свыше 1000 нм, а также укрупнением наночастиц среднего поддиапазона спектра до 244 нм при 19%-ном вкладе в рассеяние света и повышенным вкладом в светорассеяние до 23% на мелких наночастицах диаметром 5 нм.

● **Рисунок 2.** Наиболее типичный спектр ротоглоточного смыва практически здоровых людей  
 ● **Figure 2.** The most representative oropharyngeal lavage spectrum in apparently healthy people



● **Рисунок 3.** Наиболее типичный спектр ротоглоточного смыва пациентов с общесоматической патологией  
 ● **Figure 3.** The most representative oropharyngeal lavage spectrum in patients with general somatic pathology

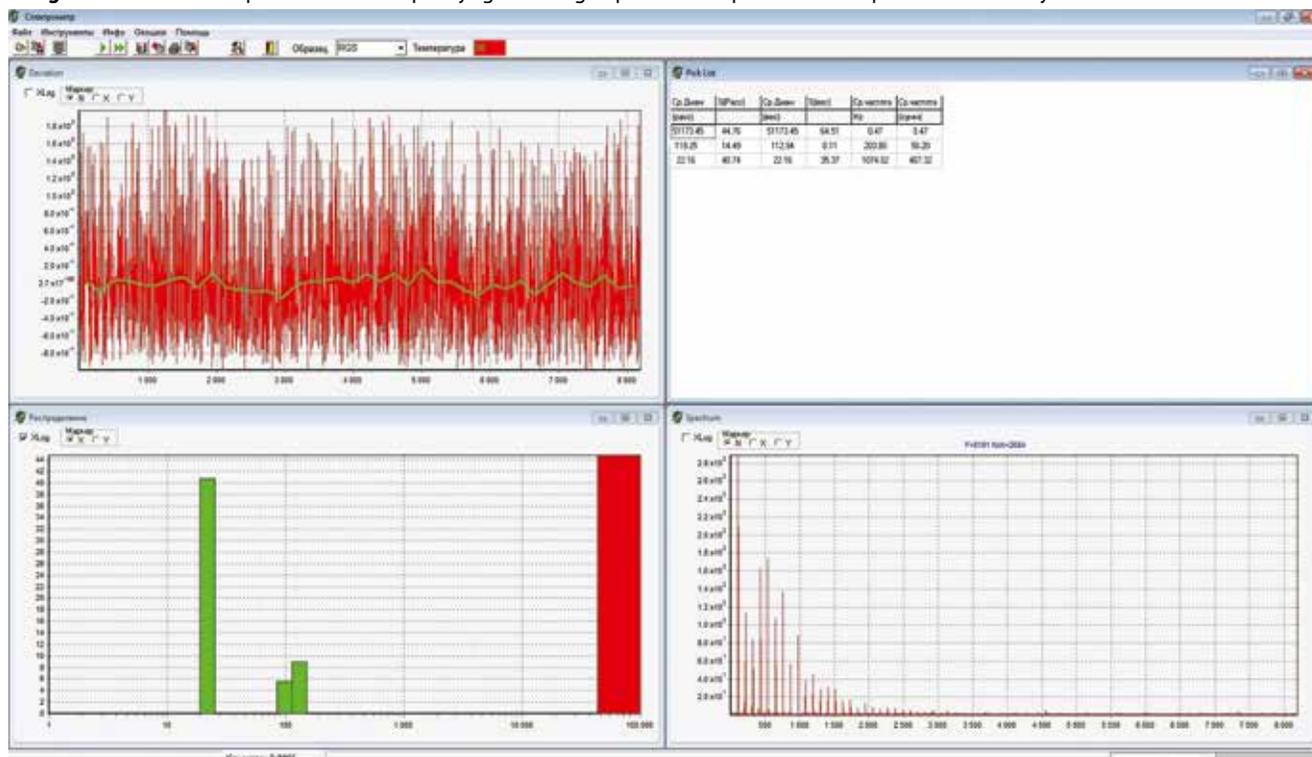


Третьим этапом исследования было тестирование больных с постковидным синдромом, наиболее типичная гистограмма которых продемонстрирована на *рис. 4*.

Наиболее типичный РГС-спектр больных с диагнозом «ПС» являлся многомодальным (три и более пика) с наибольшим вкладом (45%) в светорассеяние на агло-

мератах наночастиц с гидродинамическим диаметром свыше 1000 нм, с детектируемыми наночастицами среднего поддиапазона спектра от 119 до 122 нм при 15%-ном вкладе в рассеяние света и повышенным вкладом в светорассеяние до 41% на мелких наночастицах диаметром 22 нм.

- **Рисунок 4.** Наиболее типичный спектр ротоглоточного смыва пациентов с постковидным синдромом
- **Figure 4.** The most representative oropharyngeal lavage spectrum in patients with post-COVID-19 syndrome



Статистическая обработка результатов исследования показала достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение вклада в светорассеяние до 41% на частицах малого гидродинамического диаметра у пациентов с перенесенным COVID-19 и клинически сформировавшимся ПС, а также статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) появление пика 119 нм на гистограмме, не наблюдаемого ни в группе практически здоровых лиц, ни в группе пациентов с общесоматической патологией.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано, в ходе проведения трехэтапных спектрометрических исследований РГС у больных с ПС, пациентов с общесоматической патологией и практически здоровых людей в 237 случаях (95%) в образцах слюны пациентов с ПС обнаруживались наночастицы со средним диаметром 120 нм, не детектируемые в других группах. В более чем в 90% случаев исследований программой-классификатором МАН у больных с ПС регистрировались выраженные синдромальные сдвиги в системе гомеостаза, а именно интоксикационного, катаболического, аутоиммунного и дегенеративно-дистрофического характера, что, наиболее вероятно, было обусловлено сочетанным поражением органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, пищеварительной, иммунной и опорно-двигательного аппарата). Наличие дополнительного пика 119 нм может объясняться длительным персистированием коронавируса в организме переболевшего COVID-19 или формированием антител к нему.

Таким образом, значение слюны как биоматериала для тестирования на ПС трудно переоценить, что делает необходимым рассматривать МАН как «метод сопровождения» пациентов, формально перенесших новую коронавирусную инфекцию, фактически продолжающих испытывать проблемы со здоровьем, связанные с длительным присутствием коронавируса в организме или с провоцируемыми им осложнениями.

В табл. 2 изложены органные и системные осложнения COVID-19, трансформировавшиеся в ПС, и мероприятия по их лечению.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, учитывая огромное количество людей, перенесших COVID-19 и болеющих им в настоящее время, во всем мире возрастает обеспокоенность его долгосрочными последствиями в виде постковидного синдрома. В данной статье были рассмотрены этиология и патогенез ПС, был предложен и апробирован новый, не применявшийся ранее метод объективной лабораторной диагностики ПС, основанный на принципе лазерной спектроскопии, была дана характеристика основным его клиническим проявлениям по органам и системам, описаны принципиальные схемы лекарственного лечения и немедикаментозной терапии, которые могут быть полезны для устранения и облегчения симптоматики больного с ПС. Тем не менее на сегодняшний день постковидный синдром остается малоизученным состоянием вследствие недостаточно длительного времени наблюдения пациентов с момента начала пандемии, разобщенности статистических данных о нем

● **Таблица 2.** Органные и системные осложнения COVID-19, составляющие ПС, и мероприятия по их лечению  
 ● **Table 2.** COVID-19 organ and systemic complications that form the PS and PS care measures

Органы и системы	Осложнения	Мероприятия
Нервная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>головная боль</li> <li>когнитивные нарушения (ослабление памяти, невозможность сосредоточиться)</li> <li>вторичные менингоэнцефалиты</li> <li>полинейропатии</li> <li>геморрагические инсульты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osteопатия</li> <li>иглорефлексотерапия</li> <li>гирудотерапия</li> <li>инфузионная терапия</li> <li>введение ноотропных препаратов</li> <li>детоксикация</li> <li>применение поливитаминов и минеральных комплексов</li> <li>назначение биостимуляторов</li> </ul>
Дыхательная система (легкие, верхние дыхательные пути)	<ul style="list-style-type: none"> <li>пневмофиброз</li> <li>потеря вкусовых чувств и обоняния</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osteопатия</li> <li>массаж</li> <li>иглорефлексотерапия</li> <li>гирудотерапия</li> <li>инфузионная терапия</li> <li>рассасывающая терапия</li> <li>детоксикация</li> <li>применение поливитаминов и минеральных комплексов</li> <li>назначение биостимуляторов</li> </ul>
Пищеварительная система (печень, кишечник)	<ul style="list-style-type: none"> <li>реактивный гепатит</li> <li>медикаментозный гепатит</li> <li>хронический панкреатит</li> <li>инфаркты селезенки</li> <li>синдром раздраженного кишечника</li> <li>псевдомембранозный колит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>иглорефлексотерапия</li> <li>гирудотерапия</li> <li>гомеопатические препараты</li> <li>инфузионная терапия</li> <li>гепатопротекторы</li> <li>сосудистые препараты</li> <li>детоксикация</li> <li>применение поливитаминов и минеральных комплексов</li> <li>назначение биостимуляторов</li> </ul>
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> <li>миокардит</li> <li>тахикардия</li> <li>нарушения в свертывающей системе крови</li> <li>аритмии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>иглорефлексотерапия</li> <li>osteопатия</li> <li>инфузионная терапия</li> <li>сосудистые препараты</li> <li>применение поливитаминов и минеральных комплексов, биостимуляторов</li> <li>препараты, влияющие на реологические свойства крови</li> </ul>
Опорно-двигательная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>артрозоартрит крупных и мелких суставов</li> <li>аутоиммунные поражения (ревматические поражения суставов)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>иглорефлексотерапия</li> <li>osteопатия</li> <li>инфузионная терапия</li> <li>противовоспалительные средства</li> <li>применение поливитаминов и минеральных комплексов, биостимуляторов, сосудистых препаратов</li> <li>хондропротекторы</li> <li>массаж</li> </ul>
Иммунная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>ослабление общего иммунного ответа</li> <li>обострение аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, СКВ, болезнь Хашимото, рассеянный склероз)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>иглорефлексотерапия</li> <li>osteопатия</li> <li>инфузионная терапия</li> <li>противовоспалительные средства</li> <li>применение поливитаминов и минеральных комплексов, биостимуляторов, сосудистых препаратов</li> <li>иммунокорректоры</li> </ul>

и отсутствия четко выстроенной системы наблюдения (диспансеризации) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Также немаловажным в изучении данного вопроса представляется информация о постоянном появлении новых штаммов вируса, что не может не оказать влияние на клиническое разнообразие течения «длительного ковида» и методов его диагностики и лечения.

Неоспоримыми преимуществами МАН для диагностики ПС являются:

- объективность получаемых результатов с их оценкой по синдромальному патофизиологическому принципу;
- возможность «прямой» и «косвенной» детекции наличия остаточных явлений новой коронавирусной инфекции в организме больного;

- неинвазивность забора биоматериала, что практически исключает вероятность заражения медперсонала заболеваниями, передающимися через кровь;

- быстрое получение результатов тестирования;
- низкая стоимость.

Внедрение МАН-диагностики ПС в практическое здравоохранение позволит врачам ускорить постановку диагноза «ПС», оценить направленность и выраженность имеющихся патофизиологических сдвигов в системе гомеостаза организма и определиться с методами реабилитации (восстановительной терапии).



Поступила / Received 15.10.2021  
 Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2021  
 Принята в печать / Accepted 10.11.2021

## Список литературы

1. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.
2. Zhang Y. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122. Available at: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.
3. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–708. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>.
4. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(5):491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>.
5. Guan W.J., 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;382:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
6. Philip M., Ray D., Subramanian S. Decoding India's Low Covid-19 Case Fatality Rate. *Journal of Human Development and Capabilities*. 2021;22(1):27–51. <https://doi.org/10.1080/19452829.2020.1863026>.
7. Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R., Bryant A.D., Kamhol J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1012. <https://doi.org/10.3390/brainsci10121012>.
8. Cheng V.C., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):660–694. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>.
9. Axfors C., Ioannidis J. Infection fatality rate of COVID-19 in community-dwelling populations with emphasis on the elderly: An overview. *medRxiv*, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21260210>.
10. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>.
11. Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(2):11–18. <https://doi.org/10.2555/THR.2020.2.0913>.
12. Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C.J., Simmonds P., Templeton K.E. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex realtime PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940–2947. <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>.
13. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>.
14. Woo P., Huang Y., Lau S., Yuen K.Y. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2010;2(8):1804–1820. <https://doi.org/10.3390/v2081803>.
15. O'Brien S.F., Yi Q.-L., Fan W., Scalia V., Kleinman S.H., Vamvakas E.C. Transfusion. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted in donations made to Canadian Blood Services. 2007;47(2):316–325. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01108.x>.
16. Klitzman R.L. Needs to Prepare for «Post-COVID-19 Syndrome». *Am J Bioeth*. 2020;20(11):4–6. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1820755>.
17. Ломакин А.В. Изучение внутренней динамики макромолекул методом лазерной корреляционной спектроскопии. *УФН*. 1987;153:360–362. <https://doi.org/10.3367/UFNr.0153.198710j.0360>.
18. Максимова Е.А., Бурейко С.Ф., Левин С.Б., Державец Л.М. Метод двумерной корреляционной спектроскопии для улучшения аппроксимации одномерных спектров. *Химическая физика*. 2015;34(8):55.
19. Chambliss A.B., Tolan N.V. Contingency Planning in the Clinical Laboratory: Lessons Learned Amidst COVID-19. *J Appl Lab Med*. 2020;5(4):832–836. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa068>.
20. Liokumovich L., Muravyov K., Skliarov P., Ushakov N. Signal detection algorithms for interferometric sensors with harmonic phase modulation: miscalibration of modulation parameters. *Applied Optics*. 2018;57(25):7127–7134. <https://doi.org/10.1364/AO.57.007127>.
21. Величко Е.Н., Непомнящая Э.К., Соколов А.В., Кудряшова Т.Ю. Лазерный корреляционный спектрометр для оценки размеров и динамики изменения размеров структур в биологических жидкостях. *Оптика и спектроскопия*. 2020;129(7):950.
22. Liokumovich L.B., Kostromitin A.O., Ushakov N.A., Kudryashov A.V. Method for Measuring Laser Frequency Noise. *J Appl Spectrosc*. 2020;86:1106–1112. <https://doi.org/10.1007/s10812-020-00947-x>.
23. Kotov O.I., Liokumovich L.B., Markov S.I., Medvedev A.V., Nikolaev V.M. Remote interferometer with polarizing beam splitting. *Tech Phys Lett*. 2000;26:415–417. <https://doi.org/10.1134/1.1262863>.
24. Носкин В.А. Лазерная корреляционная спектроскопия квазиупругого рассеяния. *УФН*. 1987;153:358–360. <https://doi.org/10.1070/RU1987v030n10ABEH002972>.
25. Хлебцов Н.Г., Никифоров В.В., Мельников А.Г., Меркулова Т.К., Сердобинцев Л.Н. Спектроскопия упругого рассеяния растворов капсультного белка чумного микроба. *Biopolymers and cell*. 1990;6(2):81–87. <https://doi.org/10.7124/bc.000260>.
26. Николаев А.И., Антонова И.Н., Донская О.С., Владимиров Л.Г. Алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва. *Медицинский алфавит*. 2019;4(35):23–27. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35\(410\)-23-27](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-23-27).
27. Nepomnyashchaya E.K., Velichko E.N., Aksenov E.T. Inverse problem of laser correlation spectroscopy for analysis of polydisperse solutions of nanoparticles. *J Physics: Conf Ser*. 2016;769:12–25. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/769/1/012025>.
28. Stetefeld J., McKenna S.A., Patel T.R. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. *Biophys Rev*. 2016;8:409–427. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0218-6>.
29. Xu R. Light scattering: A review of particle characterization applications. *Particuology*. 2015;18:11–21. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2014.05.002>.
30. Шалаев П.В., Монахова П.А., Терещенко С.А. Исследование наностержней коллоидного золота в жидких дисперсиях методами, основанными на рассеянии света. *Известия высших учебных заведений. Материалы электронной техники*. 2020;23(2):116–126. <https://doi.org/10.17073/1609-3577-2020-2-116-126>.

## References

1. Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.
2. Zhang Y. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122. Available at: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.
3. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–708. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>.
4. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(5):491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>.
5. Guan W.J., 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;382:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
6. Philip M., Ray D., Subramanian S. Decoding India's Low Covid-19 Case Fatality Rate. *Journal of Human Development and Capabilities*. 2021;22(1):27–51. <https://doi.org/10.1080/19452829.2020.1863026>.
7. Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R., Bryant A.D., Kamhol J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1012. <https://doi.org/10.3390/brainsci10121012>.
8. Cheng V.C., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):660–694. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>.
9. Axfors C., Ioannidis J. Infection fatality rate of COVID-19 in community-dwelling populations with emphasis on the elderly: An overview. *medRxiv*, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21260210>.
10. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>.
11. Bulanov A.Yu., Rojtmán E.V. New coronavirus infection, hemostasis system and heparin dosing problems: it is important to say this now. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Clinical Hemostatology and Hemorheology*. 2020;(2):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.2555/THR.2020.2.0913>.
12. Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C.J., Simmonds P., Templeton K.E. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex realtime PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940–2947. <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>.

13. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>.
14. Woo P., Huang Y., Lau S., Yuen K.Y. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses.* 2010;2(8):1804–1820. <https://doi.org/10.3390/v2081803>.
15. O'Brien S.F., Yi Q.-L., Fan W., Scalia V., Kleinman S.H., Vamvakas E.C. Transfusion. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted in donations made to Canadian *Blood Services.* 2007;47(2):316–325. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01108.x>.
16. Klitzman R.L. Needs to Prepare for «Post-COVID-19 Syndrome». *Am J Bioeth.* 2020;20(11):4–6. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1820755>.
17. Lomakin A.V. Study of the internal dynamics of macromolecules by the method of laser correlation spectroscopy. *Sov Phys Usp.* 1987;30:914–916. (In Russ.) <https://doi.org/10.3367/JFNr.0153.198710j.0360>.
18. Maksimova E.A., Bureiko S.F., Levin S.B., Derzhavets L.M. 2D-correlation spectroscopy method for enhancing of 1d spectra approximation. *Khimicheskaya fizika = Russian Journal of Physical Chemistry.* 2015;34(8):55. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0207401X15080130>.
19. Chambliss A.B., Tolan N.V. Contingency Planning in the Clinical Laboratory: Lessons Learned Amidst COVID-19. *J Appl Lab Med.* 2020;5(4):832–836. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa068>.
20. Liokumovich L., Muravyov K., Skliarov P., Ushakov N. Signal detection algorithms for interferometric sensors with harmonic phase modulation: miscalibration of modulation parameters. *Applied Optics.* 2018;57(25):7127–7134. <https://doi.org/10.1364/AO.57.007127>.
21. Velichko E.N., Nepomnyashchaya E.K., Sokolov A.V., Kudryashova T.Yu. Laser Correlation Spectrometer for Assessing the Size and Dynamics of Changes in the Size of Structures in Biological Fluids. *Optika i spektroskopiya = Optics and Spectroscopy.* 2020;129(7):950. (In Russ.) <https://doi.org/10.21883/OS.2020.07.49567.63-20>.
22. Liokumovich L.B., Kostromitin A.O., Ushakov N.A., Kudryashov A.V. Method for Measuring Laser Frequency Noise. *J Appl Spectrosc.* 2020;86:1106–1112. <https://doi.org/10.1007/s10812-020-00947-x>.
23. Kotov O.I., Liokumovich L.B., Markov S.I., Medvedev A.V., Nikolaev V.M. Remote interferometer with polarizing beam splitting. *Tech Phys Lett.* 2000;26:415–417. <https://doi.org/10.1134/1.1262863>.
24. Noskin V.A. Laser correlation spectroscopy of quasielastic scattering. *Sov Phys Usp.* 1987;30:913–914. (In Russ.) <https://doi.org/10.1070/PU1987v030n10ABEH002972>.
25. Khebsou N.G., Nikiforov V.V., Melnikov A.G., Merkulova T.K., Serdobintsev L.N. Elastic scattering spectroscopy of yersinia pestis capsular protein solutions. *Biopolym Cell.* 1990;6(2):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.7124/bc.000260>.
26. Nikolaev A.I., Antonova I.N., Donskaya O.S., Vladimirova L.G. LC-spectra analysis algorithm for non-invasive diagnostics by oropharyngeal washout samples. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2019;4(35):23–27. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35\(410\)-23-27](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-23-27).
27. Nepomnyashchaya E.K., Velichko E.N., Aksenov E.T. Inverse problem of laser correlation spectroscopy for analysis of polydisperse solutions of nanoparticles. *J Physics: Conf Ser.* 2016;769:12–25. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/769/1/012025>.
28. Stetefeld J., McKenna S.A., Patel T.R. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. *Biophys Rev.* 2016;8:409–427. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0218-6>.
29. Xu R. Light scattering: A review of particle characterization applications. *Particuology.* 2015;18:11–21. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2014.05.002>.
30. Shalaev P.V., Monakhova P.A., Tereshchenko S.A. Study of colloidal dispersions of gold nanorods using light scattering methods. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Materialy elektronnoy tekhniki = Materials of Electronics Engineering.* 2020;23(2):116–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.17073/1609-3577-2020-2-116-126>.

#### Информация об авторе:

**Чой Ен Джун**, д.м.н., врач-педиатр, онколог, главный врач, Центр европейской и восточной медицины; 121099, Россия, Москва, ул. Композиторская, д. 17; [drchoiworld@gmail.com](mailto:drchoiworld@gmail.com)

#### Information about the author:

**En D. Choi**, Dr. Sci. (Med.), Pediatrician, Oncologist, Chief Physician, Center for European and Oriental Medicine; 17, Kompozitorskaya St., Moscow, 121099, Russia; [drchoiworld@gmail.com](mailto:drchoiworld@gmail.com)

## Актуально ли применение пробиотиков в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19?

**М.А. Шевяков**, <https://orcid.org/0000-0002-1440-3017>, [shevyakov@inbox.ru](mailto:shevyakov@inbox.ru)

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

### Резюме

В обзоре представлены современные взгляды на роль пробиотиков в лечении и профилактике осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. Осложнения этой инфекции могут быть представлены, например, развитием диареи при применении антибактериальных препаратов в случае присоединения бактериальных осложнений, экстрапульмональными вирусными поражениями, вирусемией и т. н. «цитокиновым штормом». Акцент сделан на таком потенциально полезном действии пробиотиков, как профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, профилактика прямого вирусного поражения кишечника, профилактика синдрома повышенной кишечной проницаемости и иммуномодуляция при коронавирусной инфекции COVID-19. Показано, что применение пробиотика совместно с антибактериальными препаратами существенно снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи, в т. ч. такого ее тяжелого варианта, как псевдомембранозный колит.

Применение пробиотика в период респираторных вирусных заболеваний снижает вероятность тяжелого течения болезни за счет позитивной модуляции воспаления и прямых противовирусных эффектов. Отдельные данные указывают на способность пробиотиков положительно влиять на стабильность плотных контактов кишечника, тем самым потенциально защищать от вирусемии и проникновения во внутреннюю среду организма иммуногенных молекул. Для решения этих задач пробиотик должен соответствовать целому ряду требований в отношении качества продукта, безопасности, доказательств эффективности, состава и изученности штаммов. В качестве примера, демонстрирующего терапевтический потенциал современных пробиотиков как неспецифических иммуномодулирующих средств профилактики острых респираторных заболеваний, приведены данные об успешном использовании мультиштаммового иммунопробиотика.

**Ключевые слова:** пробиотики, коронавирусная инфекция COVID-19, антибиотик-ассоциированная диарея, повышенная кишечная проницаемость, иммуномодуляция

**Для цитирования:** Шевяков М.А. Актуально ли применение пробиотиков в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19? *Медицинский совет*. 2021;(21-1):165–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-165-172>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Probiotics: relevant during the coronavirus (COVID-19) infection pandemic?

**Mikhail A. Shevyakov**, <https://orcid.org/0000-0002-1440-3017>, [shevyakov@inbox.ru](mailto:shevyakov@inbox.ru)

North-Western State Medical University the name after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

### Abstract

The review presents modern views on the role of probiotics in the treatment and prevention of complications of the novel coronavirus COVID-19 infection. This infection can be complicated, for example, by the development of diarrhea after the use of antibacterial drugs in case of secondary bacterial infection, extrapulmonary viral infections, viremia, and the so-called «cytokine storm». The emphasis has been placed on such potentially beneficial effects of probiotics as a prevention of antibiotic-associated diarrhea, prevention of intestinal damage induced directly by viral replication, prevention of leaky gut syndrome and immunomodulation in case of coronavirus COVID-19 infection. It has been shown that the use of probiotics alongside antibiotic therapy significantly reduces the risk of developing antibiotic-associated diarrhea, including such a severe variant as pseudomembranous colitis. The use of a probiotic during a viral respiratory disease reduces the risk of a severe disease course due to the positive modulation of inflammation and direct antiviral effects. Selected data showed the positive effect of probiotics on the tight junction stability of the intestine, which potentially protects against viremia and the penetration of immunogenic molecules into the internal environment of the body. In order to address the challenges adequately, a probiotic should meet certain requirements in terms of product quality, safety, evidence of efficacy, composition and understanding of the strains. The article presents data on the successful use of a multi-strain immuno-probiotic as an example demonstrating the therapeutic potential of modern multi-strain probiotics as a nonspecific immunomodulatory agent for the prevention of acute respiratory diseases.

**Keywords:** probiotics, coronavirus COVID-19 infection, antibiotic-associated diarrhea, increased intestinal permeability, immunomodulation

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 кардинально повлияла на практическое и научное мировое здравоохранение. Научно-исследовательские коллективы всего мира интенсивно ищут средства борьбы с новой пандемией: инициированы тысячи научных исследований, целью которых является в т. ч. попытка ответить на вопрос о месте пробиотиков в лечении коронавирусной инфекции и профилактике ее осложнений.

Пробиотики – живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах. Суммируя цели большинства изученных публикаций, мы можем выделить основные вопросы, стоящие перед медицинским научным сообществом:

Является ли пищеварительная система мишенью для коронавируса COVID-19? Если да, то каков в этом случае защитный потенциал у нормальной микробиоты, которую мы традиционно рассматриваем как фактор антимикробной резистентности человека?

Антибактериальные препараты либо стереотипно, либо по показаниям широко применяются у пациентов с пневмонией коронавирусной этиологии. Имеется ли повышенный риск антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов с инфекцией COVID-19? Целесообразно ли профилактически применять пробиотики в этом случае?

Для некоторых пробиотических штаммов показана способность стимулировать у человека пролиферацию и клинически значимое функционирование клона Т-регуляторных лимфоцитов. Можно ли этот феномен использовать для профилактики и лечения такой опасной иммунной дисфункции, как «коронавирусный цитокиновый шторм»?

Нормальная микробиота участвует в стабилизации т. н. «плотных контактов» кишечника. Не является ли разрушение последних под воздействием коронавируса COVID-19 и возникновение повышенной кишечной проницаемости для вирусов и провоспалительных биомолекул одной из причин осложнений этой инфекции? Какова роль пробиотиков в профилактике и лечении синдрома повышенной кишечной проницаемости у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19?

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ИНФЕКЦИЯ COVID-19

Уже первые ретроспективные наблюдения 2020 г. показали, что коронавирусная инфекция COVID-19 поражает кишечник у половины пациентов с клинической симптоматикой [1]. Более 60% пациентов с инфекцией COVID-19 испытывают желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, тошнота и рвота [2]. Такие пациенты

более склонны к тяжелому и критическому течению заболевания [3]. Зарегистрировано множество случаев отсутствия респираторных симптомов инфекции COVID-19 при наличии пищеварительных. При этом пациенты с симптомами поражения пищеварительной системы обращались за медицинской помощью в среднем позже, чем пациенты с респираторными симптомами инфекции COVID-19 [4].

Изменения в микробиоме кишечника наблюдаются даже у пациентов с исключительно респираторными симптомами инфекции COVID-19. У госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 в течение всего времени нахождения в больнице при бактериологическом исследовании стула в большинстве случаев выявлен рост условно-патогенной микробиоты кишечника с одновременным уменьшением содержания бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Изменения микробиоты кишечника коррелируют с выявлением антигена коронавируса в кишечном отделяемом и тяжестью течения инфекции COVID-19. Дисбиоз кишечника у этих пациентов может сохраняться даже после излечения инфекции COVID-19 (лабораторного и клинического) [5].

Большинство подобных сообщений в начале пандемии поступало из Китайской Народной Республики, видимо, поэтому в Руководстве (версия №5) Национальной комиссии здравоохранения КНР содержится рекомендация использовать пробиотики при лечении пациентов с COVID-19 для поддержания баланса кишечной микрофлоры и предотвращения вторичной бактериальной инфекции [6].

## ПРОБИОТИКИ И АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

До пандемии COVID-19 антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) представляла собой серьезную глобальную проблему здравоохранения: только в США наблюдают около полумиллиона случаев ААД в год. Особо опасный возбудитель ААД – *Clostridium difficile*. Это анаэробная, грамположительная, спорообразующая энтеротоксин-продуцирующая бактерия, передающаяся фекально-оральным путем, способная вызвать летальный колит. С 1996 г. частота *Clostridium difficile*-ААД в США удвоилась, в настоящее время по этой причине американские врачи отмечают 29 000 смертельных исходов в год (почти 80 случаев в день). Серьезность проблемы увеличилась из-за стремительного распространения в мире особо вирулентного штамма *Clostridium difficile* NAP1/BI/027. Бессимптомными носителями *Clostridium difficile* (без диареи) являются около 20% госпитализированных пациентов больниц США. Если им применяют антибиотики, то это

служит возможной отправной точкой развития кишечного дисбиоза с развитием серьезной диареи. Цефалоспорины чаще всего описывают как причину *Clostridium difficile*-ААД, поскольку их и используют более часто. Все же антибиотик с наибольшим уровнем риска – клиндамицин: не менее 10% случаев его применения осложняются ААД. Среди других антибиотиков, применение которых чаще осложняется диареей, называют ампициллин, фторхинолоны, амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой. Дополнительными факторами риска считают длительную госпитализацию, пожилой возраст пациента, абдоминальную хирургическую операцию, некоторые сопутствующие состояния (злокачественная опухоль, почечная недостаточность, ослабленный общий статус пациента, необходимость энтеральной нутритивной поддержки через зонд). Сочетание антибиотикотерапии со средствами, подавляющими кислотность желудка (ингибиторы протонной помпы или H<sub>2</sub>-блокаторы), повышает вероятность ААД в 1,7 раза [7].

Все национальные стандарты лечения ААД рекомендуют отменить антибиотикотерапию, обеспечить пациенту регидратацию и назначить пробиотик. Если этого недостаточно (чаще это случаи *Clostridium difficile*-ААД), взрослым применяют метронидазол не менее 1,5 г/сут или ванкомицин не менее 500 мг/сут курсами не менее 10 дней с дальнейшим пересмотром тактики в зависимости от состояния пациента. При отсутствии результата альтернативными препаратами являются тейкопланин 200 мг внутрь или внутримышечно по 1 флакону 2 р/сут курсом 10 дней (ориентировочная стоимость курса лечения на момент написания статьи 20 тыс. руб.) или фидаксомицин 200 мг по 1 таблетке 2 р/сут курсом 10 дней (ориентировочная стоимость курса лечения на момент написания статьи 156 тыс. руб.). Если нет результата при лечении данной жизнеугрожающей инфекции антиклостридиальными антибиотиками, возможно применение безлтоксумаба. Безлтоксумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело к цитотоксину В, предназначенное для профилактики рецидивов инфекций *Clostridium difficile* (40 мл внутримышечно, ориентировочная стоимость 1 инъекции на момент написания статьи 303 тыс. руб.). Альтернативным методом лечения *Clostridium difficile*-колита является фекальная трансплантация донорской микробиоты, однако этот метод сертифицирован для применения только в отдельных странах [7].

Необходимо помнить, что даже при отсутствии *Clostridium difficile*-ААД после перенесенного острого гастроэнтероколита у 7–33% пациентов в срок от 3–4 мес. развивается СРК-подобное состояние, в т. ч. с симптомами диареи [8, 9].

Вышесказанное говорит о том, что ААД представляет собой актуальную, серьезную клиническую и экономическую проблему. В этой связи целесообразно проводить профилактику антибиотик-ассоциированных осложнений в группе пациентов с поражениями коронавируса COVID-19. Существуют надежные доказательства того, что профилактическое применение пробиотиков может существенно снизить риск ААД. Например,

метаанализ, опубликованный в 2011 г., показал, что применение пробиотиков в течение всего курса антибиотикотерапии позволяет снизить риск ААД на 44%, а риск непосредственно *Clostridium difficile*-ААД – на 71% [10]. Еще один метаанализ 16 исследований, опубликованный в 2011 г., показывает, что мультиштаммовые пробиотики обычно оказываются более эффективными, чем одноштаммовые [11].

Один из мультипробиотиков, применяемых при лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей, – это Бак-Сет® Беби и Бак-Сет® Форте (производство ADM Protexin, Великобритания). Препарат содержит в себе 7 (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*) и 14 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*) видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях. Пробиотические штаммы Бак-Сет® являются кислотоустойчивыми (при pH = 2 в течение 2 ч), что было подтверждено в ряде исследований [12]. Особая технология производства препарата Бак-Сет® – фильтрация вместо центрифугирования с последующей лиофилизацией – позволяет избежать разрушения оболочки бактерий, что повышает их выживаемость и устойчивость в кислой среде, это позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности. Результаты сравнительного клинического наблюдения эффективности и безопасности мультипробиотика Бак-Сет® в комплексной терапии инфекционной диареи у детей показали, что у пациентов, получавших Бак-Сет®, достоверно сокращались продолжительность диспепсического и диарейного синдромов (на 2,14 дня меньше), сроки восстановления активности облигатной микрофлоры толстого кишечника [13]. У детей, получавших вместе со стандартной терапией Бак-Сет® Беби, отмечался более низкий уровень тошноты и рвоты (p = 0,02), а также диареи (p = 0,039) в отсутствие серьезных нежелательных явлений [14].

Последнее исследование мультипробиотика Бак-Сет®, проведенное с использованием самых современных методов оценки состояния микробиоты, в т. ч. 16s-секвенирования, показало, что в группе без пробиотика происходило сокращение микробного разнообразия к окончанию АБТ: активный рост патогенной флоры и драматическое падение доли бифидобактерий, в то время как в основной группе, принимавшей Бак-Сет®, микробиота поддерживалась в исходном состоянии. Примечательно, что данные изменения микробиоты положительно коррелировали с клиническими проявлениями: на момент окончания АБТ в группах сравнения у 80% пациентов было зафиксировано учащение стула, в то время как в группах, принимавших Бак-Сет®, учащение стула было зафиксировано лишь у единичных пациентов. К тому же в течение первых суток проводимой терапии в группе Бак-Сет® доля пациентов с нормализовавшейся температурой была в 2 раза выше, чем в группе сравнения, также в основной группе отмечалась нормализация аппетита [15, 16].

## ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ПРОБИОТИКАМИ

Одним из тяжелых осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 является т. н. «цитокиновый шторм» (от англ. cytokine storm – цитокиновый шторм). В ходе пандемии COVID-19 стало очевидно, что SARS-CoV-2 генерирует много факторов, которые вызывают чрезмерные и фатальные цитокинемию и хемокинемию в результате активации реакций врожденного иммунитета [17]. Конечно, необходимы дополнительные исследования для выяснения природы и функций этих факторов. Разумеется, лечение «цитокинового шторма» представляет сложную задачу интенсивной терапии. В то же время появились результаты экспериментальных работ, обнадеживающих в плане перспективы использования пробиотиков в лечении цитокинового шторма.

Так, экспериментальная работа М.Т. Pham et al., проведенная в 2021 г., была посвящена потенциальной роли пробиотиков как инструмента иммуномодуляции. Известно, что мембранный гликопротеин является наиболее распространенным белком коронавируса SARS-CoV-2, но его роль в возникновении COVID-19 полностью не охарактеризована. Мыши, интраназально инокулированные мембранным гликопротеином, значительно увеличили содержание интерлейкина IL-6, отличительного признака «цитокинового шторма», в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, по сравнению с мышами контрольной группы. Высокий уровень IL-6, индуцированный мембранным гликопротеином, значительно снижался у мышей с подавлением фосфодиэстеразы-4 (PDE4B), демонстрируя существенную роль PDE4B в передаче сигналов IL-6. Известно, что пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus EH8* синтезирует масляную кислоту, которая может подавлять экспрессию PDE4B и секрецию IL-6 в макрофагах. Эксперимент показал, что двухнедельное введение мышам *L. rhamnosus* значительно снизило индуцированную мембранными гликопротеинами экспрессию PDE4B и секрецию IL-6. Авторы высказывают предположение, что использование пробиотиками оси «кишечник – легкие» для подавления передачи сигналов фосфодиэстеразы-4 и IL-6 может представлять перспективу для лечения цитокинового шторма при COVID-19 [18].

Определенный потенциал пробиотиков состоит в их возможности оказывать благоприятное влияние на дифференцировку наивных Т-клеток с «переключением» дифференцировки с Th1- и Th17-лимфоцитов («провоспалительное направление») на стимуляцию преимущественно Т-регуляторных клеток ThReg, что подтверждается увеличением уровней регуляторных цитокинов IL-10 и «трансформирующего фактора роста бета» (*TGF-beta*) в крови пациентов, получающих пробиотики [19].

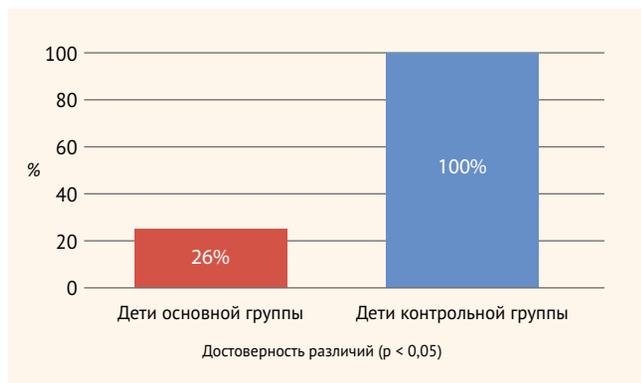
A. Darbandi et al., авторы систематического обзора, опубликованного в 2021 г., подчеркивают, что эффекты пробиотиков являются специфичными и зависят от видов и штаммов микроорганизмов. Предполагается несколько механизмов действия пробиотиков, которые определяют их свойствами и целевыми заболеваниями. Допуска-

ется, что в целом пробиотики имеют схожий механизм действия, в связи с чем многие противовоспалительные эффекты пробиотиков в кишечнике могут быть экстраполированы на дыхательные пути. Во многих клинических исследованиях было показано, что пробиотики стимулируют ответ антител на противовирусную вакцину. На основании обзора литературы авторы пришли к выводу, что положительный эффект пробиотиков и синбиотиков в качестве профилактического и дополнительного лечения пациентов с респираторными инфекциями является многообещающей стратегией, направленной на уменьшение тяжести симптомов, сокращение продолжительности заболевания, улучшение качества жизни [20].

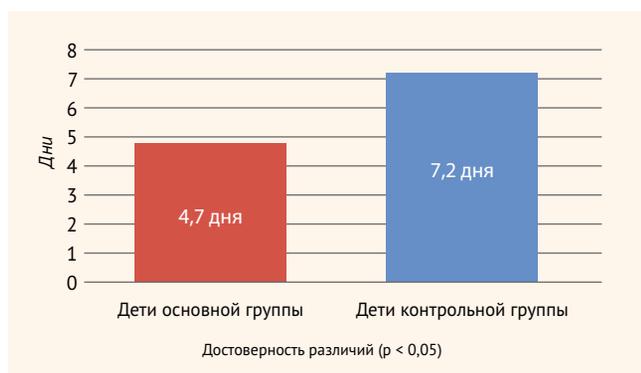
Целью исследования Л.Д. Пановой, проведенного в 2021 г., была оценка эффективности мультиштаммового иммунопробиотика в реабилитации часто болеющих детей в организованных коллективах в период эпидемиологического неблагополучия по острым респираторным заболеваниям. В исследовании был использован мультиштаммовый иммунопробиотик, содержащий 17 видов пробиотических штаммов в количестве не менее 4 млрд микроорганизмов ( $4 \times 10^9$ ) КОЕ в одной капсуле: *Lactobacillus casei BPL0004*, *Lactobacillus plantarum PXN 47*, *Lactobacillus rhamnosus PXN 54*, *Lactobacillus acidophilus PXN 35*, *Lactobacillus helveticus PXN 45*, *Lactobacillus salivarius PXN 57*, *Lactobacillus fermentum PXN 44*, *Lactobacillus paracasei PXN 37*, *Lactobacillus reuteri PXN 49*, *Bifidobacterium bifidum PXN 23*, *Bifidobacterium breve PXN 25*, *Bifidobacterium longum PXN 30*, *Bifidobacterium infantis PXN 27*, *Bifidobacterium lactis BPL 93*, *Lactobacillus bulgaricus PXN 39*, *Lactococcus lactis PXN 63*, *Streptococcus thermophilus PXN 66*).

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении в период высокого риска заболеваний респираторными инфекциями (ноябрь–декабрь) приняли участие 93 ребенка старше 3 лет. Дети наблюдались в течение 1,5 мес. в период приема мультиштаммового пробиотического комплекса и 1 мес. после отмены препарата. Участники были рандомизированы в две группы: основная (60 детей) получала мультиштаммовый комплекс в максимальной возрастной дозировке (дети с 3 до 12 лет – по 1 капсуле, с 12 лет – по 2 капсулы) 1 раз в день утром в течение 14 дней и группа сравнения (33 ребенка), не получавшая мультипробиотик за этот же период. Было установлено, что среди детей основной группы заболели во время приема мультипробиотика только 26% детей, в группе сравнения за этот же временной промежуток в течение 14 дней заболели острой респираторной инфекцией все 100% детей (рис. 1) ( $\chi^2 = 38,9$ ,  $p = 0,0005$ ). Средняя продолжительность заболевания в основной группе детей составила 4,7 дня, а в группе сравнения – 7,2 дня (рис. 2). Ни один ребенок, получавший мультипробиотик, не нуждался во время болезни в антибактериальной терапии за все время наблюдения. Кроме того, частота заболеваемости респираторными инфекциями в основной группе наблюдения в течение месяца после отмены пробиотика была в 4,6 раза ниже, чем в группе сравнения (рис. 3).

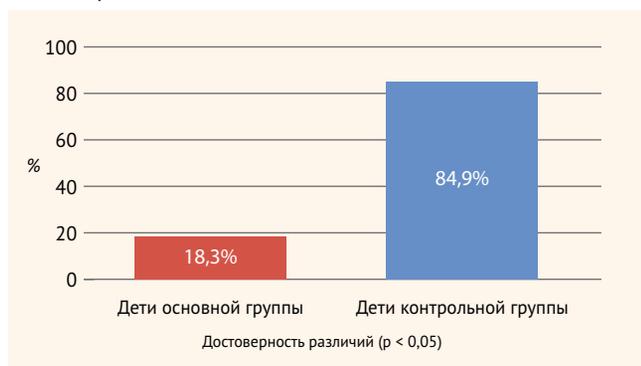
- **Рисунок 1.** Частота заболевших ОРВИ во время приема мультипробиотика
- **Figure 1.** Incidence of acute respiratory viral infection during administration of the multi-probiotic



- **Рисунок 2.** Средняя продолжительность ОРВИ среди детей основной и контрольной групп
- **Figure 2.** Average duration of ARVI among children in the treatment and control groups



- **Рисунок 3.** Частота ОРВИ среди детей основной и контрольной групп в течение месяца после отмены иммунопробиотика
- **Figure 3.** Incidence of ARVI among children in the treatment and control groups within a month after discontinuation of the immuno-probiotic



Полученные результаты позволили автору рекомендовать использование мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет Колд/Флю в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства с целью сезонной профилактики острых респираторных инфекций, особенно у часто болеющих детей, имеющих высокий риск заражения [21].

## ПРОБИОТИКИ И ПОВЫШЕННАЯ КИШЕЧНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

Сегодня изучение любого заболевания, относящегося к разряду системного или иммунозависимого, невозможно без оценки влияния на него синдрома повышенной кишечной проницаемости или т. н. синдрома «дырявого кишечника» (от англ. leaky gut – дырявый кишечник).

Условно слизисто-эпителиальный барьер пищеварительного тракта можно представить в виде трех основных уровней защиты:

1. Презэпителиальная защита – слой слизи, покрывающей эпителий, при этом кишечная микробиота также рассматривается как часть слизисто-эпителиального барьера.

2. Эпителиальная защита, к которой относятся адекватный баланс десквамации и регенерации эпителия, а также плотные межклеточные контакты.

3. Постэпителиальная защита – клетки иммунной системы и кровеносные сосуды.

Одними из главных структур, обеспечивающих адекватную проницаемость кишечника, считаются т. н. «плотные контакты» (от англ. tight junctions – плотные контакты). К белкам, образующим эти межэпителиальные контакты, относят клаудин-1, клаудин-2, зонулин, цингулин, окклюдин, E-кадгерин,  $\beta$ -катенин, десмоглеин-2. Наиболее часто в специальной литературе упоминают зонулин – белок, регулирующий проницаемость кишечного барьера, который, связываясь с рецепторами плотных контактов, вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, открывая коридоры между клетками эпителия. Анализ кала на содержание зонулина принято считать лабораторным маркером нарушения проницаемости кишечного барьера.

Функция плотных контактов заключается в том, что в физиологических условиях плотные контакты «сшивают» соседние клетки кишечного эпителия и тем самым препятствуют внеклеточному транспорту крупных молекул: аминокислот, сахаров, жирных кислот, бактериальных липополисахаридов (токсинов), иммуноглобулинов, желчных кислот, иммуногенных и непереваренных компонентов пищи, а также вирусов, бактерий и микромицетов.

Разрушение плотных контактов и расширение межклеточных пространств способствуют интоксикации, чрезмерной антигенной стимуляции и воспалительному процессу в стенке кишки, что усиливает проявления, например, воспалительных заболеваний кишечника. При этом маркером воспаления является повышенный уровень кальпротектина в кале.

Как было сказано выше, у большей части пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 наблюдаются желудочно-кишечные симптомы. РНК коронавируса SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах стула примерно у 50% людей с COVID-19. Цель работы V. Zerbato et al., опубликованной в 2021 г., состояла в том, чтобы изучить, коррелирует ли фекальный кальпротектин с выделением из кишечника SARS-CoV-2 у пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19. Образцы фекалий 51 пациента были собраны и проана-

лизированы для количественного определения фекального кальпротектина (нормальное значение <50 мг/кг) и присутствия РНК SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В результате было показано, что ПЦР SARS-CoV-2 в стуле в реальном времени дала положительный результат у 39 пациентов (76%), у всех пациентов с диареей (100%) и у более чем 2/3 (29 из 41, 71%) пациентов без диареи. Ожирение было одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний (13 пациентов, 25%). Все пациенты с ожирением (100%) ( $p = 0,021$ ) дали положительный результат на фекальный SARS-CoV-2. Медиана уровня кальпротектина в кале составляла 60 мг/кг (межквартильный размах (IQR) 21; 108). Более высокие уровни кальпротектина в кале были обнаружены в группе с SARS-CoV-2 в стуле (74 мг/кг, IQR 29; 132,5) по сравнению с группой без SARS-CoV-2 (39 мг/кг, IQR 14; 71) ( $p < 0,001$ ). Авторы сделали заключение, что высокий уровень кальпротектина в кале у пациентов с COVID-19 коррелирует с обнаружением SARS-CoV-2 в стуле, подтверждая гипотезу о том, что вирус может приводить к воспалению кишечника и синдрому «дырявого кишечника» [22].

К. Megyeri et al. в исследовании, проведенном в 2021 г., суммируя ключевые элементы, вовлеченные в патогенез и эпидемиологию диареи, связанной с COVID-19, утверждают, что, во-первых, вирус SARS-CoV-2 может инфицировать и размножаться в клетках пищевода и энтероцитах, что приводит к прямому повреждению кишечного эпителия (это подтверждают морфологические исследования). Во-вторых, инфекция COVID-19 изменяет состав микробиоты кишечника человека. Прямые цитопатические эффекты SARS-CoV-2, дисбиоз кишечника и aberrантный иммунный ответ приводят к повышенной проницаемости кишечника, что может усугубить существующие симптомы и ухудшить прогноз. Наконец, присутствие SARS-CoV-2 в фекалиях может способствовать распространению COVID-19 фекально-оральным путем и загрязнять окружающую среду. Таким образом, желудочно-кишечная инфекция SARS-CoV-2 имеет важное эпидемиологическое значение [23].

В системе лечения иммунозависимых заболеваний восстановлению нормальной кишечной проницаемости придается большое значение. В последнее время появились т. н. «мукопротекторы». Современные фармакологические подходы к мукопротекции подразумевают, во-первых, использование средств для редукции воспаления: кортикостероиды, аминосалицилаты и блокаторы ТНФ; во-вторых, необходима стимуляция синтеза муцина и белков плотных контактов пробиотиками и метапробиотиками, и наконец, разрабатывается собственно мукопротекция, в т. ч. новыми средствами, например, такими, как желатина таннат и ксилоглюкан (последние находятся на стадии клинического изучения) [24].

В эксперименте было показано, что нормальная кишечная микрофлора участвует в синтезе и стабилизации прочных контактов. В частности, в научной работе S. Karimi et al., опубликованной в 2018 г., было показано, что штаммы *Lactobacillus reuteri* обладают иммуномодуля-

торным действием и восстанавливают целостность слизистой оболочки. Используя модель инфекции на линии клеток кишечника свиней, авторы продемонстрировали, что обработка энтероцитов штаммами *L. reuteri* человеческого происхождения дозозависимо снижает деструктивные эффекты энтеропатогенной *E. coli* (ETEC). Результаты показали, что ETEC усиливает синтез провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  и снижает экспрессию изоформы зонулина ZO-1 и E-кадгерина. Напротив, пробиотик на основе *L. reuteri* подавляет экспрессию IL-6 и TNF $\alpha$ , приводит к увеличению продукции изоформы зонулина ZO-1 и поддерживает экспрессию E-кадгерина [25].

Роль пробиотиков при синдроме повышенной проницаемости кишечника, по мнению Y.L. Tsai et al., сводится к коррекции дисбиоза, т. е. нейтрализации и эрадикации патогенных микроорганизмов, разрушающих плотные контакты, участию в синтезе ключевых молекул, необходимых для построения плотных контактов, а также к регуляции местного иммунного статуса кишечника, т. е. контроля воспаления [26].

Метаанализ S. Patra et al., осуществленный в 2021 г., позволяет суммировать сведения обо всех противовирусных эффектах нормальной микробиоты, а также указывает на возможный прямой противовирусный эффект пробиотиков в отношении генома вируса SARS-CoV-2 [27].

Необходимо признать, что пока научные данные в отношении роли пробиотиков в лечении больных коронавирусной инфекцией COVID-19 носят незавершенный и противоречивый характер. Впрочем, пока это имеет отношение почти ко всем аспектам изучения этой инфекции. Сегодня хорошо известно, что разные пробиотические штаммы обладают различными клиническими эффектами. И все же попробуем суммировать актуальные сведения о терапевтическом потенциале современных пробиотиков:

- Пробиотики могут быть использованы для профилактики ААД.
- Пробиотики стимулируют позитивную иммуномодуляцию.
- Пробиотики могут быть использованы для профилактики и лечения синдрома повышенной кишечной проницаемости.
- Пробиотики, возможно, имеют прямой противовирусный потенциал.

Разумеется, для решения этих задач пробиотик должен отвечать следующим требованиям<sup>1</sup>:

- Защищенность от воздействия пищеварительных ферментов человека.
- Синергизм клинического действия штаммов, входящих в состав препарата.
- Хорошее качество изготовления препарата (лиофилизация, очистка, генетическая стабильность).
- Использование пробиотических штаммов человеческого происхождения.
- Использование пробиотических штаммов с доказанной клинической эффективностью.

<sup>1</sup> World Gastroenterology Organisation. Global Guardian of Digestive Health. Serving the World. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/forms/mailling-list.php>.

■ Использование только безопасных пробиотических штаммов с подтвержденными статусами QPS (Qualified Presumption of Safety – «квалифицированная презумпция безопасности») и GRAS (Generally Regarded As Safe – «общепризнан как безопасный»).

■ Комбинирование пробиотика с пребиотиком, улучшающее эффективность коррекции дисбиоза.

В настоящий момент одним из немногих существующих на рынке пробиотиков, которые отвечают всем данным требованиям, является Бак-Сет®. Мультипробиотик Бак-Сет® имеет максимально приближенный к естественной микробиоте состав, все его пробиотические штаммы включены в перечень European Qualified Presumption of Safety, все штаммы оригинального происхождения и хранятся в банке культур Соединенного Королевства, синергизм клинического действия штаммов имеет подтверждение в исследованиях *in vitro*, надежный зарубежный производитель гарантирует качество на всех стадиях изготовления. Данный мультипробиотик вызывает особое доверие благодаря исследованиям, которые демонстрируют его клиническую эффективность при многих показа-

ниях, и может быть рекомендован как для профилактики и коррекции желудочно-кишечных расстройств и нарушений микробиоценоза на фоне АБТ у детей, так и для стимуляции позитивной иммуномодуляции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, целый ряд положительных свойств пробиотиков может быть использован для коррекции различных осложнений инфекции COVID-19. Особо перспективным нужно считать эффект активации пула цитокинов, имеющих низкий провоспалительный потенциал, т. к. нормобиота является инициатором создания контролируемого хронического воспаления, гарантирующего высокую готовность врожденного иммунитета к немедленной защите от посторонних микроорганизмов [28]. В заключение подчеркнем, что для полного понимания роли пробиотиков в лечении инфекции COVID-19 необходимы дальнейшие исследования.

Поступила / Received 22.10.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2021  
Принята в печать / Accepted 23.11.2021

## Список литературы

- Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–1009. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
- Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997–1001. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
- Ng S.C., Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut*. 2020;69(6):973–974. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321195>.
- Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>.
- Zuo T., Zhan H., Zhang F., Liu Q., Tso E.Y.K., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1302–1310.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.048>.
- Qiu T., Liang S., Dabbous M., Wang Y., Han R., Toumi M. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1):1818446. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1818446>.
- Ferris F. *Clinical Advisor*. Elsevier; 2021. 2176 p.
- McKendrick M.W., Read N.W. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect*. 1994;29(1):1–3. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)94871-2](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)94871-2).
- Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P., Hebden J.M., Wright T., Skinner M., Neal K.R. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;47(6):804–811. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.804>.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults—a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011;23(6):269–274. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x>.
- Chapman C.M., Gibson G.R., Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr*. 2011;50(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0166-z>.
- Минушкин О.Н. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении. *Медицинский совет*. 2018;(21):126–131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131>.
- Субботина М.Д., Чернова Т.М. Преимущества мультипробиотического комплекса Бак-Сет в коррекции микробиологических нарушений при ОКИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(16):6–11. Режим доступа: [https://umedp.ru/upload/iblock/1a9/bak\\_set.pdf](https://umedp.ru/upload/iblock/1a9/bak_set.pdf).
- Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Меньщикова М.Л., Ерохина Е.С., Белкина А.Б., Безруких Н.А. Пробиотическая коррекция в комплексном лечении ротавирусной инфекции у детей первых лет жизни. *Практическая медицина*. 2016;08(16):143–147. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekcija-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni/>.
- Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов. *Медицинский совет*. 2019;(17):208–216. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-208-216>.
- Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *PMJ*. 2019;(10):26–31. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biocenoza\\_u\\_detej\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infekcijami\\_poluchayuschih\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu/](https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detej_s_ostrymi_respiratornymi_infekcijami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/).
- Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни*. 2020;9(4):13–25. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
- Pham M.T., Yang A.J., Kao M.S., Gankhuyag U., Zayabaatar E., Jin S.C., Huang C.M. Gut probiotic Lactobacillus rhamnosus attenuates PDE4B-mediated interleukin-6 induced by SARS-CoV-2 membrane glycoprotein. *J Nutr Biochem*. 2021;98:108821. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108821>.
- Bozkurt H.S., Quigley E.M. The probiotic Bifidobacterium in the management of Coronavirus: A theoretical basis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420961304. <https://doi.org/10.1177/2058738420961304>.
- Darbandi A., Asadi A., Ghanavati R., Afifrad R., Darb Emamie A., Kakanj M., Talebi M. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. *Int J Infect Dis*. 2021;105:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.011>.
- Панова Л.Д. Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах. *Медицинский совет*. 2021;(1):220–226. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.
- Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A.W., Gobbo Y., Luppino D. et al. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study. *World J Gastroenterol*. 2021;27(22):3130–3137. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3130>.
- Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.II, Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021;27(23):3208–3222. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3208>.
- Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(1):83–90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1378573>.
- Karimi S., Jonsson H., Lundh T., Roos S. Lactobacillus reuteri strains protect epithelial barrier integrity of IPEC-J2 monolayers from the detrimental effect of enterotoxigenic Escherichia coli. *Physiol Rep*. 2018;(6):2):e13514. <https://doi.org/10.14814/phy2.13514>.

26. Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., Lai H.C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>.
27. Patra S., Saxena S., Sahu N., Pradhan B., Roychowdhury A. Systematic Network and Meta-analysis on the Antiviral Mechanisms of Probiotics: A Preventive and Treatment Strategy to Mitigate SARS-CoV-2 Infection. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021;13(4):1138–1156. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09748-w>.
28. Бурмистрова А.Л. (ред.), *Антибиотики и антибиотикорезистентность. Проблемы и решения.* Челябинск: Челябинский дом печати; 1997. 178 с.

## References

- Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002–1009. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
- Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997–1001. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
- Ng S.C., Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut.* 2020;69(6):973–974. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321195>.
- Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):916–923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>.
- Zuo T., Zhan H., Zhang F., Liu Q., Tso E.Y.K., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1302–1310.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.048>.
- Qiu T., Liang S., Dabbous M., Wang Y., Han R., Toumi M. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. *J Mark Access Health Policy.* 2020;8(1):1818446. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1818446>.
- Ferris F. *Clinical Advisor.* Elsevier; 2021. 2176 p.
- McKendrick M.W., Read N.W. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect.* 1994;29(1):1–3. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)94871-2](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)94871-2).
- Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P., Hebden J.M., Wright T., Skinner M., Neal K.R. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47(6):804–811. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.804>.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults—a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract.* 2011;23(6):269–274. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x>.
- Chapman C.M., Gibson G.R., Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr.* 2011;50(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0166-z>.
- Minushkin O.N. New ideas about functional intestinal disorders and the place of modern probiotics in their treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;21:126–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131>.
- Subbotina M.D., Chernova T.M. Advantages of multi-strain bac-set probiotic complex in microecological disorders' correction in acute diarrhea in children. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2016;(16):6–11. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/upload/iblock/1a9/bak\\_set.pdf](https://umedp.ru/upload/iblock/1a9/bak_set.pdf).
- Martynova G.P., Solovyova I.A., Menshikova M.L., Erohina E.S., Belkina A.B., Bezrukih N.A. Probiotic correction in complex treatment of rotavirus infection in children in the first years. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2016;08(16):143–147. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekcija-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni/>.
- Gorelov A.V., Melekina E.V., Sidelnikova E.S. Development of pathogenetically justified approaches to therapy of young children with acute respiratory infections requiring antibacterial drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(17):208–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-208-216>.
- Gorelov A.V., Melekina E.V., Sidelnikova E.S. Prevention of violations biocenosis in children with acute respiratory infections, receiving antibiotic therapy. *RMJ.* 2019;(10):26–31. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biocenoza\\_u\\_detej\\_s\\_ostymi\\_respiratornymi\\_infekciyami\\_poluchayuschih\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detej_s_ostymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/).
- Yokota Sh., Kuroywa Y., Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases.* 2020;9(4):13–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
- Pham M.T., Yang A.J., Kao M.S., Gankhuyag U., Zayabaatar E., Jin S.C., Huang C.M. Gut probiotic Lactobacillus rhamnosus attenuates PDE4B-mediated interleukin-6 induced by SARS-CoV-2 membrane glycoprotein. *J Nutr Biochem.* 2021;98:108821. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108821>.
- Bozkurt H.S., Quigley E.M. The probiotic Bifidobacterium in the management of Coronavirus: A theoretical basis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2020;34:2058738420961304. <https://doi.org/10.1177/2058738420961304>.
- Darbandi A., Asadi A., Ghanavati R., Afifrad R., Darb Emamie A., Kakanj M., Talebi M. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010–20. *Int J Infect Dis.* 2021;105:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.011>.
- Panova L.D. The role of multistrain probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent URTI in organized teams. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(1):220–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.
- Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A.W., Gobbo Y., Luppino D. et al. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study. *World J Gastroenterol.* 2021;27(22):3130–3137. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3130>.
- Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.II, Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2021;27(23):3208–3222. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3208>.
- Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(1):83–90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1378573>.
- Karimi S., Jonsson H., Lundh T., Roos S. Lactobacillus reuteri strains protect epithelial barrier integrity of IPEC-J2 monolayers from the detrimental effect of enterotoxigenic Escherichia coli. *Physiol Rep.* 2018;6(2):e13514. <https://doi.org/10.14814/phy2.13514>.
- Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., Lai H.C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>.
- Patra S., Saxena S., Sahu N., Pradhan B., Roychowdhury A. Systematic Network and Meta-analysis on the Antiviral Mechanisms of Probiotics: A Preventive and Treatment Strategy to Mitigate SARS-CoV-2 Infection. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021;13(4):1138–1156. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09748-w>.
- Burmistrova A.L. (ed.). *Antibiotics and antibiotic resistance.* Chelyabinsk: Chelyabinsk Printing House; 1997. 178 p. (In Russ.)

### Информация об авторе:

**Михаил Александрович Шевяков**, д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; shevyakov@inbox.ru

### Information about the author:

**Mikhail A. Shevyakov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; shevyakov@inbox.ru

## Проблема низкой приверженности терапии остеопороза бисфосфонатами: пути решения

**О.В. Якушевская**, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Резюме

В течение последних нескольких десятилетий во всем мире отмечается глобальное старение населения. Демографическая ситуация в Российской Федерации не стала исключением, являясь закономерным итогом увеличения продолжительности жизни населения. В клинической практике определены и широко изучаются гериатрические заболевания, заслуживающие первоочередного внимания в силу резкого снижения качества жизни пожилых пациентов. Остеопороз называют «безмолвной эпидемией» среди пациентов пожилого и старческого возраста. Данное заболевание ассоциировано с высоким риском низкотравматичных переломов различной локализации. Несовершенная программа реабилитации после сложных переломов и ее недостаточное финансирование вынуждают клиницистов ставить акценты на более экономически рентабельных решениях данной проблемы – профилактике и терапии остеопороза. Тактика использования остеомодифицирующих агентов (ОМА) давно отработана и широко применяется врачами различных специальностей. Бисфосфонаты (БФ) относятся к первой линии терапии остеопороза, эффективно снижают риски низкотравматичных переломов на фоне увеличения минеральной плотности костной ткани (МПК). Степень эффективности БФ во многом зависит от приверженности пациента антирезорбтивной терапии, степени компенсации дефицита витамина Д и кальция. В основе низкой приверженности терапии остеопороза лежат необходимость длительного приема БФ в течение 3–5 лет и различный спектр нежелательных явлений на фоне их использования. В статье на примере алендроната будет рассмотрена проблема низкой приверженности антирезорбтивной терапии и представлены пути ее решения.

**Ключевые слова:** остеопороз, антирезорбтивная терапия, бисфосфонаты, алендронат, нежелательные явления

**Для цитирования:** Якушевская О.В. Проблема низкой приверженности терапии остеопороза бисфосфонатами: пути решения. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-175-180>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## The problem of low adherence to antiresorptive therapy with bisphosphonates: solutions

**Oksana V. Yakushevskaya**, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

### Abstract

Over the past several decades, there has been a global aging of the population around the world. The demographic situation in the Russian Federation is no exception, being a natural result of an increase in the life expectancy of the population. In clinical practice, geriatric diseases have been identified and are widely studied, which deserve priority attention due to a sharp decline in the quality of life of elderly patients. Osteoporosis is called a “silent epidemic” among elderly and senile patients. This disease is associated with a high risk of low-traumatic fractures of various localization. The imperfect rehabilitation program after complex fractures and its insufficient funding are forcing clinicians to focus on more cost-effective solutions to this problem – the prevention and treatment of osteoporosis. Osteomodifying agents are widely used by physicians of various specialties. Bisphosphonates effectively reduce the risk of low-traumatic fractures against the background of an increase in bone mineral density. The level of effectiveness of bisphosphonates depends on the patient's adherence to antiresorptive therapy and the degree of compensation for vitamin D and serum calcium. Low adherence to osteoporosis therapy is based on the need for long-term use of bisphosphonates and a different spectrum of adverse events. In the article, using alendronate as an example, the problem of low adherence to antiresorptive therapy will be considered and ways to solve it are presented.

**Keywords:** osteoporosis, antiresorptive therapy, bisphosphonates, alendronate, adverse events

**For citation:** Yakushevskaya O.V. The problem of low adherence to antiresorptive therapy with bisphosphonates: solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-175-180>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно опубликованному в марте 2020 г. прогнозу Росстата, в 2035 г. ожидаемая продолжительность жизни россиян должна составить 79,1 года (73,4 года в 2019 г.)<sup>1</sup>. На фоне увеличения данного показателя отмечается рост уровня возраст-ассоциированной патологии: сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, остеопороз и т. д. [1].

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявлен у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44% соответственно [2, 3]. Проблема остеопороза имеет большое социальное значение в силу его осложнений. Переломы возникают при минимальной травме и требуют проведения продуманных реабилитационных мероприятий [4].

Наиболее тяжелые последствия отмечаются после переломов шейки бедренной кости. Уровень летальности после такого перелома составляет 39,3%. Постельный режим вынуждены соблюдать и нуждаются в постороннем уходе 33% выживших, у 58% отмечается ограничение активности, и только 9% пациентов возвращаются к прежнему образу жизни. Не более 12–15% больных с переломами проксимального отдела бедренной кости проводится оперативное лечение в нужном объеме. Без операции реабилитация пациентов занимает более длительный период. Пациенты с переломами шейки бедра занимают до 68% коечного фонда ортопедотравматологических учреждений и 50% нуждаются в проведении эндопротезирования [5].

## ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ

Средняя стоимость 1 года антирезорбтивной терапии, осложненного переломом, должна обойтись пациенту в более 60 000 руб. Прямые медицинские затраты на лечение остеопоретических переломов пяти основных локализаций за один год достигают 25 млрд руб. Стоимость лечения больных с компрессионными переломами тел позвонков у пожилых пациенток в два раза превышает стоимость лечения больных с переломом шейки бедра [6].

Медикаментозная терапия остеопороза проводится с целью снижения риска низкотравматичных переломов на фоне прироста МПК. Терапевтические стратегии предусматривают использование двух основных групп препаратов для лечения остеопороза:

- антирезорбенты (бисфосфонаты, деносумаб, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов),
- анаболические препараты (терипаратид, абалопаратид, ромозосумаб).

За последние несколько десятилетий лечение остеопороза в основном было сосредоточено на использовании антирезорбтивных средств, представленных бисфосфонатами и деносумабом, отнесенных к первой линии терапии. Анаболические препараты (остеоанаболики) потенциально обогатили терапевтический арсенал.

Данные препараты рекомендованы пациентам с высоким риском перелома в качестве лечения второй линии. Ограниченность использования остеоанаболиков заключается в возможности их назначения в течение короткого времени (1–2 года). Тем не менее большинству пациентов в течение жизни требуется более одного антиостеопоротического средства [2].

Несмотря на весомую доказательную базу эффективности вышеуказанных методов лечения, сохраняется неудовлетворенная потребность в более эффективной стратегии предотвращения переломов. Проблемы недостаточной эффективности антирезорбтивной терапии кроются в низкой приверженности. В РФ низкая приверженность антирезорбтивной терапии достигает 40–49%. Ее можно предположить в ситуации пожилого возраста, коморбидности, когнитивных нарушений, нестабильного эмоционального состояния, высокой стоимости терапии, плохой информированности пациента, различного спектра нежелательных явлений. Неадекватная приверженность терапии хронических неинфекционных заболеваний признана ВОЗ глобальной проблемой.

Термин «терапевтическая приверженность» включает в себя два понятия: «упорство» и «комплаентность». «Упорство» – продолжительность медикаментозной терапии (недели, месяцы, годы). «Комплаентность» – следование инструкции медикаментозного препарата (соблюдение режима, кратности и дозы препарата).

«Индекс использования препарата» (Medication Possession Ratio – MPR) – показатель, который используется для оценки степени приверженности терапии и представлен значением, полученным при делении количества дней приема полной дозы препарата на количество дней проводимого исследования, и выражается в процентах. При значении MPR > 80% приверженность терапии следует считать высокой. При MPR < 60% пациентов следует считать нелечеными [7].

В опубликованном метаанализе 2019 г. по изучению приверженности антирезорбтивной терапии БФ было включено 10 исследований. За год наблюдения уровень приверженных лечению пациентов, по различным данным, составил 28–74%. Частота переломов у приверженных антирезорбтивному лечению пациентов была на ~60% ниже, чем у пациентов с низким комплаенсом. Процент пациентов с индексом MPR менее 80% в течение первого года медикаментозной терапии составил 48,8% среди пациентов с остеопорозом, 27,7% – в сочетании остеопороза с артериальной гипертензией, 34,6% – с сахарным диабетом 2-го типа, 45,4% – с гиперхолестеринемией и 63,2% – с подагрой. Таким образом, сопутствующая соматическая патология дифференцировано влияет на показатель приверженности антирезорбтивной терапии [7].

В исследовании среди женщин в возрасте ≥ 50 лет, которые получали пероральную терапию БФ, были изучены 4 показателя: упорство, комплаентность, постоянство и непостоянство. Среди 48 390 женщин, начавших антирезорбтивную терапию и наблюдаемых в течение 3 лет,

<sup>1</sup> Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>.

26,7% прекратили прием в течение 1 года, а 14,7% из оставшихся 35 456 женщин прекратили лечение на втором году. Показатели прекращения лечения были немного выше (29,4%,  $p < 0,001$ ) для женщин в возрасте  $\geq 75$  лет. В течение трех лет 42,9% женщин хотя бы раз пропускали прием препарата сверх допустимого 60-дневного перерыва. Авторы исследования делают вывод, что оптимальное соблюдение режима лечения в первый год позволяет с высокой точностью прогнозировать оптимальное соблюдение режима лечения в последующие 1–2 года [8].

В опубликованном систематическом обзоре в 2019 г. было проанализировано «упорство» использования пероральных БФ (60 исследований, 4 070 739 пациентов). Данный показатель через 6 мес., 1, 2, 3 года варьировал от 34,8–71,3, 17,65–74,80, 12,9–60,60 и 21,0–40,0% соответственно. Частота дозирования БФ при ежедневном, еженедельном и ежемесячном приеме влияла на степень «упорства». Данный показатель в течение 6 мес. составил для ибандроната 29–57,3%, алендроната – 45,5–79% и ризедроната – 46,8–77%. «Упорство» приема препаратов в течение года составило 18,4–58,5, 12,6–70,1, 15,8–68% соответственно [9].

Неадекватные «упорство» и «комплаентность» терапии пероральными БФ, особенно при таком хроническом бессимптомном заболевании, как остеопороз, могут поставить под угрозу клинические эффекты и экономическую рентабельность использования данного класса препаратов. В ретроспективном исследовании были проанализированы медицинские карты 1 292 248 участниц программы Medicare, 26,7% из них получали антирезорбтивную терапию по поводу остеопороза. Пациентки с низкой и средней приверженностью к лечению остеопороза составили 33% (HR = 1,33; 95% ДИ 1,17–1,50,  $p < 0,001$ ) и 19% (HR = 1,19; 95% ДИ 1,02–1,38,  $p = 0,026$ ). У 32% пациенток с низкой приверженностью отмечался повышенный риск перелома шейки бедренной кости (HR = 1,32; 95% CI = 1,09–1,59,  $p = 0,005$ ) и у 34% – вертебральных переломов (HR = 1,34; 95% CI = 1,09–1,63,  $p = 0,005$ ) [10].

## ФАКТОРЫ КОМПЛАЕНТНОСТИ

Побочные эффекты со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются основной причиной прекращения лечения пероральными БФ. Различные поражения пищевода также ограничивают использование пероральных БФ [11]. Поэтому в настоящее время актуальна разработка новых форм БФ с улучшенной переносимостью.

Генерический препарат, в состав которого входит алендронат (буферизированный алендронат 70 мг, БА, Binosto®, Sviscko Servisez AG (Швейцария)) выпускается в виде шипучих таблеток для приготовления буферного раствора. В сравнительных исследованиях Биносто продемонстрировал полную биоэквивалентность оригинальному алендронату (таблетированная форма, ТА) [12]. Препарат был одобрен Food and Drug Administration

(FDA) в 2012 г. и в настоящий период официально зарегистрирован более чем в 60 странах. В инструкцию внесено дополнительное показание: для пациентов, которые «не могут или не хотят глотать таблетки». В исследованиях по изучению пострегистрационного применения Биносто нежелательные явления (НЯ) со стороны ЖКТ отнесены к редким (1/10000 человек). Буферизация обеспечивает минимальный контакт препарата со слизистой оболочкой пищевода, нейтрализацию соляной кислоты в желудке и предупреждает гастроэзофагеальный рефлюкс. Требуется прием воды в объеме, в два раза меньшем, чем при приеме оригинального препарата (120/200 мл)<sup>2</sup>.

В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании пациентки с постменопаузальным остеопорозом ( $n = 1 028$ ) в возрасте  $67 \pm 9$  лет принимали антирезорбтивную терапию БА. Продолжительность наблюдения составила  $12 \pm 3$  мес. Информация о НЯ, ошибках приема препарата, «упорстве» и комплаентности была оценена с использованием шкалы комплаентности Мориски – Грина. Кумулятивная частота НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с приемом БА, составила 9,6%, подавляющее большинство из которых соответствовали легкой и умеренной степени тяжести. Наиболее часто встречающимися НЯ были диспепсия (2,7%), гастроэзофагеальный рефлюкс (2,4%) и тошнота (2,2%). Серьезных НЯ зафиксировано не было. Соблюдение режима приема БА было высоким, о чем свидетельствует средний балл по шкале Мориски – Грина  $92,8 \pm 18,6$ . Авторы делают вывод, что низкие показатели отмены и высокая комплаентность по сравнению с другими препаратами позволяет предположить, что БА может повысить удовлетворенность пациентов и, следовательно, долгосрочную приверженность и эффективность [13].

В исследовании A. Giusti et al. проводилась сравнительная оценка НЯ на фоне приема ТА ( $n = 144$ ) и его буферизированной формы ( $n = 216$ ). «Упорство» через 6 и 12 мес. составило 91 и 81% в группе БА по сравнению с 75 и 69% в группе ТА. Разница достигла статистической значимости как через 6 ( $p < 0,001$ ), так и через 12 мес. ( $p = 0,009$ ). Более высокая доля пациентов, получавших ТА, прекратила лечение из-за НЯ со стороны ЖКТ (4% БА vs 11% ТА;  $p = 0,027$ ) или по собственному желанию (6% БА vs 13% ТА;  $p = 0,016$ ). Таким образом, терапия БА позволяет обеспечить большее «упорство» и лучшую переносимость по сравнению с ТА, что делает его оптимальной альтернативой в лечении остеопороза [14]. В другом исследовании частота НЯ со стороны ЖКТ на фоне терапии моногидратом алендроната, которые привели к ее прекращению, достигала 20,4–22,7% [15].

Стоимость остеомодифицирующего препарата также может определить степень приверженности терапии. В работе M. Hilgsmann была применена марковская модель микросимуляции, скорректированная для итальянских медицинских учреждений с целью оценки

<sup>2</sup> <https://www.vidal.ru/drugs/binosto>.

стоимости жизни в расчете на количество лет жизни с поправкой на качество (QALY) при использовании БА по сравнению с ТА, деносумабом, золедроновой кислотой и при отсутствии лечения. Во всех смоделированных популяциях терапия БА была предпочтительнее (больше QALY, более низкие затраты) по сравнению с использованием деносумаба. Стоимость использования БА в расчете на QALY по сравнению с ТА оказалась более экономически рентабельной (ниже 20 000 €). При однолетнем сценарии терапии золедроновая кислота была связана с большим QALY и большей стоимостью (более 70 000 €), чем БА, в то время как терапия БА доминировала по соответствующим показателям в трехгодовом сценарии лечения. Таким образом, БА представляет собой экономически эффективную стратегию по сравнению с соответствующими альтернативными методами лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом [16].

Коллеги из Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой проводили исследование, посвященное изучению МПК у больных системной склеродермией (ССД) и выявлению лиц, нуждающихся в противоостеопоротическом лечении. В исследовании были включены 170 женщин в постменопаузе с различными формами ССД, использующих глюкокортикоиды. У женщин с ССД ОП и остеопения диагностировались чаще, чем у женщин контрольной группы: остеопороз – 49,5 vs 31% и 44,5 vs 27% соответственно. В основной группе поражения пищевода выявлены у 82 (80%) человек: гипотония пищевода – у 81 (99%), эзофагит – у 14 (17)%, пищевод Барретта – у 2 (2%), у 15 (18%) пациенток поражение пищевода носило сочетанный характер. Проблемы с глотанием имели 49 (60%) женщин из группы с поражением пищевода. Всем пациентам с ОП было рекомендовано антирезорбтивное лечение. Семь пациенток с гипотонией пищевода и трудностями глотания начали терапию генерическим препаратом Биносто. Необходимо отметить, что ни у одной пациентки в течение года не возникло НЯ, повлекших необходимость прекращения терапии. Приверженность терапии составила 94% [17].

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов по профилактике глюкокортикоидного ОП отмечено, что прием пероральных БФ предпочтительнее профилактики с использованием только препаратов кальция и нативного витамина D [18].

При отмене антирезорбтивной терапии деносумабом в случае достижения целевой цели (переход из состояния остеопороза в остеопению) в ряде исследований было продемонстрировано увеличение риска позвоночных переломов. Вначале данное явление было расценено как нежелательное последствие терапии деносумабом. Однако в силу обратимости действия препарата в 2018 г. эксперты ЕМА, ECTS, PAOP (European Medicines Agency, European Calcified Tissue Society, Российская ассоциация по остеопорозу) опубликовали

консенсусное заключение, которое гласит: увеличение частоты переломов в период отмены деносумаба – естественное течение остеопороза; необходимо информировать пациентов о потенциальном риске переломов в период после отмены терапии; после окончания терапии деносумабом требуется решение вопроса о целесообразности назначения альтернативной терапии БФ с целью закрепления антирезорбтивного эффекта [19]. В настоящее время нет четких рекомендаций относительно перевода пациентов на альтернативную антирезорбтивную терапию. Немногочисленные исследования по оценке эффективности альтернативной антирезорбтивной терапии (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота и терипаратид), назначенной после длительной терапии деносумабом с целью закрепления антирезорбтивного эффекта, предоставляют неоднозначные данные и требуют проведения более масштабных работ.

В исследовании DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) проводилась оценка приверженности антирезорбтивной терапии деносумабом и алендронатом. Было показано, что назначение алендроната сразу после терапии деносумабом позволяет эффективно сохранять МПК в течение года [20]. По мнению многих специалистов, длительное лечение деносумабом должно быть пролонгировано алендронатом с целью сохранения прироста МПК [21]. Алендронат эффективно снижает риски всех клинически значимых переломов (вертебральные, шейка бедренной кости, лучевая кость), является наиболее изученным препаратом в лечении первичного остеопороза у женщин и мужчин, а также вторичного глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема низкой приверженности касается терапии любого хронического, длительно текущего заболевания. Средняя длительность лечения остеопороза БФ составляет 3–5 лет, однако больные с высоким риском переломов должны продолжить лечение свыше 5 лет. Поэтому в каждом конкретном случае клиницист должен провести оценку тех или иных факторов, которые могут снизить «упорство» и «комплаентность» пациента. В формировании приверженности лечению имеют значение опасения пациентов, связанные с возможным развитием НЯ при длительной терапии заболевания. Информированность пациента о своем заболевании, вариантах терапевтических стратегий и ее НЯ сказывается в целом на приверженности длительной терапии. В заключение следует отметить, что буферизованная растворимая форма алендроната (Биносто) является интересным вариантом, который позволяет повысить приверженность пациентов лечению и его эффективность.



Поступила / Received 02.11.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 01.12.2021  
Принята в печать / Accepted 01.12.2021

## Список литературы

- Юренева С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(13):36–45. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/perimenopauza\\_zolotoe\\_vremya\\_dlya\\_profilaktiki\\_zabolevaniy\\_assotsirovannykh\\_s\\_vozrastom.html](https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html).
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Канис Я.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4–21. <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Khaled A. Alswa. J. Gender Disparities in Osteoporosis. *Clin Med Res*. 2017;9(5):382–387. <https://doi.org/10.14740/jocmr2970w>.
- Camacho PM., Petak S.M. American Association of clinical endocrinologists. American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(1 Suppl):1–46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>.
- Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Погосова Н.В. *Аналитическая записка. «Медицинские аспекты старения населения г. Москвы»*. М.; 2015. 43 с. Режим доступа: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/starenie\\_Mos.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/starenie_Mos.pdf).
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
- Fardellone P, Lello S, Cano A, de Sá Moreira E, Watanabe de Oliveira R, Julian G.S., Tang B. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2019;41(8):1576–1588. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.001>.
- Hui R.L., Adams A.L., Niu F., Ettinger B., Yi D., Chandra M., Lo J. Predicting Adherence and Persistence with Oral Bisphosphonate Therapy in an Integrated Health Care Delivery System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(4):503–512. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.4.503>.
- Fatoye F., Smith P., Gebrye T., Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(4):e027049. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027049>.
- Keshishian A., Boytsov N., Burge R., Krohn K., Lombard L., Zhang X. et al. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. *Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(11):1178–1190. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.17054>.
- Messerli M., Aschwanden R., Buslau M., Hersberger K.E., Arnet I. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:1687–1699. <https://doi.org/10.2147/PPA.S142653>.
- Ershova O.B. Применение алендроната в терапии остеопороза. *Медицинский совет*. 2019;(21):142–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-142-146>.
- Minisola S., Vargas A., Mauro G., Madurga F., Adami G., Black D. et al. A Prospective Open-Label Observational Study of a Buffered Soluble 70 mg Alendronate Effervescent Tablet on Upper Gastrointestinal Safety and Medication Errors: The GastroPASS Study. *JBMR Plus*. 2021;5(7):e10510. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10510>.
- Giusti A., Bianchi G., Barone A., Black D.M. A novel effervescent formulation of oral weekly alendronate (70 mg) improves persistence compared to alendronate tablets in post-menopausal women with osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(9):2529–2537. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01777-9>.
- Adachi J., Faraawi R., O'Mahony M., Nayar A., Massaad R., Evans J., Yacik C. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Clin Ther*. 2009;31(8):1747–1753. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.016>.
- Hilgsmann M., Maggi S., Veronese N., Sartori L., Reginster J.-Y. Cost-effectiveness of buffered soluble alendronate 70 mg effervescent tablet for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in Italy. *Osteoporos Int*. 2021;32(3):595–606. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05802-5>.
- Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., Торопцова Н.В. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Медицинский совет*. 2019;(9):72–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79>.
- Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):144–151. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2518>.
- Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ershova O.B., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумба и резолюция совета экспертов РАОП. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(1):17–22. <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.
- Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.-T., Kaur P., Macarion D., Siddhanti S. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):317–326. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1780-1>.
- Anagnostis P., Gkekas N.K., Potoupnis M., Kenanidis E., Tsiroidis E., Goulis D. New therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. 2019;120:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.010>.

## References

- Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Kom Medina V.I. Perimenopause is a Golden Time for the Prevention of Age-Related Diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(13):36–45. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/perimenopauza\\_zolotoe\\_vremya\\_dlya\\_profilaktiki\\_zabolevaniy\\_assotsirovannykh\\_s\\_vozrastom.html](https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html).
- Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S. 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.) <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Khaled A. Alswa. J. Gender Disparities in Osteoporosis. *Clin Med Res*. 2017;9(5):382–387. <https://doi.org/10.14740/jocmr2970w>.
- Camacho P.M., Petak S.M. American Association of clinical endocrinologists. American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(1 Suppl):1–46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>.
- Tkacheva O.N., Ostapenko V.S., Pogossova N.V. *Medical aspects of the aging population of Moscow. Analytic note*. Moscow; 2015. 43 p. (In Russ.) [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/starenie\\_Mos.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/starenie_Mos.pdf).
- Melnichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemi endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
- Fardellone P, Lello S, Cano A, de Sá Moreira E, Watanabe de Oliveira R, Julian G.S., Tang B. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2019;41(8):1576–1588. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.001>.
- Hui R.L., Adams A.L., Niu F., Ettinger B., Yi D., Chandra M., Lo J. Predicting Adherence and Persistence with Oral Bisphosphonate Therapy in an Integrated Health Care Delivery System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(4):503–512. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.4.503>.
- Fatoye F., Smith P., Gebrye T., Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(4):e027049. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027049>.
- Keshishian A., Boytsov N., Burge R., Krohn K., Lombard L., Zhang X. et al. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. *Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(11):1178–1190. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.17054>.
- Messerli M., Aschwanden R., Buslau M., Hersberger K.E., Arnet I. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:1687–1699. <https://doi.org/10.2147/PPA.S142653>.
- Ershova O.B. Use of alendronate in the therapy of osteoporosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):142–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-142-146>.
- Minisola S., Vargas A., Mauro G., Madurga F., Adami G., Black D. et al. A Prospective Open-Label Observational Study of a Buffered Soluble 70 mg Alendronate Effervescent Tablet on Upper Gastrointestinal Safety and Medication Errors: The GastroPASS Study. *JBMR Plus*. 2021;5(7):e10510. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10510>.
- Giusti A., Bianchi G., Barone A., Black D.M. A novel effervescent formulation of oral weekly alendronate (70 mg) improves persistence compared

- to alendronate tablets in post-menopausal women with osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(9):2529–2537. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01777-9>.
15. Adachi J., Faraawi R., O'Mahony M., Nayar A., Massaad R., Evans J., Yacik C. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Clin Ther.* 2009;31(8):1747–1753. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.016>.
  16. Hilgsmann M., Maggi S., Veronese N., Sartori L., Reginster J.-Y. Cost-effectiveness of buffered soluble alendronate 70 mg effervescent tablet for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in Italy. *Osteoporos Int.* 2021;32(3):595–606. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05802-5>.
  17. Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Toropectsova N.V. Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic sclerosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(9):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79>.
  18. Toropectsova N.V. Review of american college of rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):144–151. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2518>.
  19. Belaya Z.E., Bilezikian J.P., Ershova O.B., Lesnyak O.M., Marchenkova L.A., Rodionova S.S. et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(1):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.
  20. Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.-T., Kaur P., Macarios D., Siddhanti S. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317–326. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1780-1>.
  21. Anagnostis P., Gkekas N.K., Potoupnis M., Kenanidis E., Tsiridis E., Goulis D. New therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas.* 2019;120:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.010>.

#### Информация об авторе:

**Якушевская Оксана Владимировна**, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный исследовательский медицинский институт акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

#### Information about the author:

**Oksana V. Yakushevskaya**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

# Негормональная терапия пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в сочетании с гиперплазией эндометрия

**И.О. Боровиков**✉, <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>, bio2302@mail.ru

**И.И. Куценко**, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, luzum69@mail.ru

**В.П. Булгакова**, <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>, bvp1082@mail.ru

**О.И. Боровикова**, <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>, borovikovaai@oxy-center.ru

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

## Резюме

**Введение.** В статье рассмотрен сравнительный анализ лечения пациенток с эстрогензависимой сочетанной патологией женской репродуктивной системы: фиброзно-кистозной мастопатией и гиперплазией эндометрия без атипии. Представлен опыт лечения препаратом, содержащим индолкарбинол в виде монотерапии и на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы.

**Цель исследования.** Оценить клиническую эффективность индолкарбинола при лечении пациенток с сочетанной эстрогензависимой патологией женской репродуктивной системы.

**Материалы и методы.** Проведено исследование результатов лечения пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией и простой гиперплазией эндометрия (n = 65) препаратом, содержащим индолкарбинол 400 мг в сутки, в течение 12 мес. Все пациентки были разделены на 2 группы: I группа (n = 32) – женщины, отказавшиеся от гормонотерапии (монотерапия индолкарбинолом); II группа (n = 33) – применение индолкарбинола на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы. Методы диагностики: клиничко-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза, маммография, цитологическое исследование выделений из соска на этапе включения и через 6 и 12 мес. после начала терапии. До назначения лечения всем пациенткам проводилась гистероскопия с биопсией эндометрия и гистологическим исследованием. Для оценки данных применяли описательную статистику: различия считались достоверными при p < 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Представленный опыт лечения женщин с сочетанной патологией женской репродуктивной системы (фиброзно-кистозная мастопатия и гиперплазия эндометрия без атипии) с использованием препарата, содержащего индолкарбинол, показал высокую клиническую эффективность при мастопатии (83,0 ± 1,6% – нивелирование мастодинии, 66,1 ± 1,4% – улучшение ультразвуковой картины BI-RADS, 66,1 ± 2,1% – снижение маммографической плотности (p < 0,05)), хорошую переносимость и удовлетворительную комплаентность. В отношении лечения гиперплазии эндометрия целесообразно сочетание данного препарата с гормонотерапией.

**Заключение.** Применение индолкарбинола в лечении доброкачественных гиперпластических процессов молочной железы и гиперплазии эндометрия патогенетически целесообразно и обладает высокой клинической эффективностью.

**Ключевые слова:** фиброзно-кистозная мастопатия, простая гиперплазия эндометрия, мастодиния, индолкарбинол, левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система

**Для цитирования:** Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Негормональная терапия пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в сочетании с гиперплазией эндометрия. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):182–189. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-182-189>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Non-hormonal therapy of patients with fibrocystic mastopathy in combination with endometrial hyperplasia

**Igor O. Borovikov**✉, <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>, bio2302@mail.ru

**Irina I. Kutsenko**, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, luzum69@mail.ru

**Vera P. Bulgakova**, <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>, bvp1082@mail.ru

**Olga I. Borovikova**, <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>, borovikovaai@oxy-center.ru

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

## Abstract

**Introduction.** The article presents a comparative analysis of the treatment of patients with combined estrogen-dependent pathology of female reproductive system: fibrocystic mastopathy and endometrial hyperplasia without atypia. The experience of treatment with an indole-carbinol-containing drug as monotherapy while using a levonorgestrel-releasing intrauterine system is presented.

**Aim.** To evaluate the clinical efficacy of indolecarbinol in the treatment of patients with combined estrogen-dependent pathology of the female reproductive system.

**Materials and methods.** The authors studied the responses to the treatment of patients with fibrocystic mastopathy and simple endometrial hyperplasia ( $n = 65$ ) with the indole-carbinol-containing drug at a dose of 400 mg once daily for 12 months. All patients were divided into two groups: Group I ( $n = 32$ ) – women who refused hormone therapy (indole-carbinol monotherapy); Group II ( $n = 33$ ) – the use of indole-carbinol while using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Diagnostic methods: clinical and laboratory examination, ultrasound examination of mammary glands and pelvic organs, mammography, nipple discharge cytology at baseline and 6 and 12 months after the start of therapy. Before study group assignment to treatment, all patients underwent hysteroscopy with endometrial biopsy and histological examination. Descriptive statistics were used to evaluate the data:  $p$ -values below 0.05 were considered statistically significant.

**Results and discussion.** The presented experience in treating women with combined pathology of the female reproductive system (fibrocystic mastopathy and endometrial hyperplasia without atypia) with the indole-carbinol-containing drug showed high clinical efficacy in mastopathy (relief of mastodynia ( $83.0 \pm 1.6\%$ ), improvement of the ultrasound view of BI-RADS ( $66.1 \pm 1.4\%$ ), reductions in mammographic density ( $66.1 \pm 2.1\%$ ,  $p < 0.05$ )), high tolerability and satisfactory compliance. This drug combined with hormone therapy is recommended for the treatment of endometrial hyperplasia.

**Conclusion.** The use of indole-carbinol in the treatment of benign hyperplastic processes in mammary glands and endometrial hyperplasia is pathogenetically substantiated and shows high clinical efficacy.

**Keywords:** fibrocystic breast disease, simple endometrial hyperplasia, mastodynia, indole-carbinol, levonorgestrel-releasing intrauterine system

**For citation:** Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Non-hormonal therapy of patients with fibrocystic mastopathy in combination with endometrial hyperplasia. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(21-1):182–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-182-189>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гиперпластические эстрогензависимые заболевания женской репродуктивной системы имеют тенденцию к росту как в Российской Федерации, так и во всем мире [1–4]. При этом с увеличением возраста риск развития этих заболеваний возрастает в разы и сопровождается снижением репродуктивного потенциала [3–5]. Из наиболее часто встречающихся – различные формы фиброзно-кистозной мастопатии: до 60% случаев у женщин старше 40 лет и до 25% – моложе 30 лет [6, 7]. Следующими по частоте являются гиперпластические процессы матки в виде гиперплазии эндометрия, эндометриоза и миомы матки. Дополнительные проблемы в менеджменте пациенток с наличием гиперпластических процессов заключаются в общности механизмов патогенеза этих заболеваний, что часто подразумевает сочетание нескольких видов патологии: так, мастопатии выявляются у 74–86% пациенток с миомой матки и у 69–87% – с генитальным эндометриозом, гиперплазия эндометрия с миомой матки – у 32–44% пациенток [8–11].

Гиперплазия органов женской репродуктивной системы имеет достаточно сложную картину, связанную с разнообразием патогенетических механизмов их развития, а также с гормонозависимым механизмом развития заболевания, в основе которых в первую очередь лежит развитие относительной или абсолютной гиперэстрогении [11, 12]. Кроме того, определяется прямая связь с дисбалансом продукции факторов роста и цитокинов, что приводит к нарушению регуляции между факторами, стимулирующими пролиферацию и апоптоз в тканях (EGF, TNF, VEGF, IL-1 и др.), что приводит к их гиперплазии [13–15].

В связи с этим очевидной представляется необходимость разработки методов лечения, направленных на комплексную коррекцию всего спектра патогенетических механизмов гиперпластических процессов женской репродуктивной системы [14–16]. Наиболее часто в настоящее время для этих целей используется гормональная терапия (прогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), которая может применяться как эмпирически, так и в качестве адъювантной терапии для профилактики рецидивов [16–19]. Одним из препаратов, оказывающих в основном местное гестагенное воздействие при гиперплазии эндометрия, является левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система, способствующая снижению восприимчивости эндометрия к эстрадиолу и оказывающая антипролиферативное действие. При этом данный вид лечения имеет ряд побочных эффектов, характеризуется большим перечнем противопоказаний, и, кроме того, ряд пациенток категорически не приемлет применение каких-либо гормональных препаратов [12, 15, 20–22]. Это предполагает поиск новых стратегий в терапии пациенток с эстрогензависимой гиперпластической патологией женской репродуктивной системы [21, 23, 24].

В связи с вышеперечисленным особое внимание исследователей и клиницистов обращено к препаратам растительного происхождения – фитонутриентам, характеризующимся низкой частотой побочных эффектов и безопасностью [9, 17, 25, 26]. Одним из таких средств является лекарственный препарат на основе индолкарбинола, обладающий антиэстрогенным и антипролиферативным действием, связанным со способностью селективно индуцировать апоптоз, ингибировать факторы

роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию тканей, изменять метаболизм эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита, связанный с модулированием цитохромной системы таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 гидроксигирует эстрогены с образованием 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1), который является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами [22, 27].

**Целью исследования** – оценить клиническую эффективность индолкарбинола при лечении пациенток с сочетанной эстрогензависимой патологией женской репродуктивной системы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное исследование: 65 женщин с сочетанной эстрогензависимой патологией женской репродуктивной системы с диагнозами «фиброзно-кистозная мастопатия» (шифр по МКБ-10 – N60. Доброкачественная дисплазия молочной железы) и «гиперплазия эндометрия без атипии» (шифр по МКБ-10 – N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия). Обследование проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». База исследования – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета. Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в протоколе №22 от 13 мая 2020 г. года на заседании Этического комитета по проведению научных исследований Кубанского государственного медицинского университета.

Методы исследования: клиничко-anamnestический, лабораторный, ультразвуковой органов малого таза и молочных желез, маммографический. До назначения лечения всем пациенткам проводилась офисная гистероскопия с биопсией эндометрия и гистологическим исследованием.

Все пациентки получали терапию препаратом, содержащим индолкарбинол (Индинол Форто®; перорально 1 капсула (200 мг) 2 раза в день (суточная доза 400 мг)) в течение 12 мес. Критерии включения:

- наличие фиброзно-кистозной формы мастопатии с мастодинией;
- наличие простой гиперплазии эндометрия с морфологической верификацией диагноза;
- отсутствие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Учитывая, что несмотря на необходимость получения гормонотерапии при нозологии «гиперплазия эндометрия без атипии» (клинические рекомендации «Гиперплазия эндометрия»), часть женщин имели противопоказания (наследственная предрасположенность к тромбофиличе-

ским осложнениям, непереносимость и др.) или категорически отказались от любой формы введения гормональных препаратов, все исследуемые были разделены на 2 группы: I (n = 32) – монотерапия индолкарбинолом (Индинол Форто®); II (n = 33) – применение индолкарбинола на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы (Мирена®). Оценка эффективности лечения проводилась через 6 и 12 мес. от начала терапии (данные дневников пациенток, результаты пальпации молочных желез, клиническое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза (с обязательным доплерометрическим измерением скорости кровотока, пульсового индекса и индекса резистентности в эндометрии), ультразвуковое исследование молочных желез в первую фазу цикла, через 12 мес. выполняли рентгеновскую маммографию). Уровень циклической масталгии (мастодинии) оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Критериями эффективности лечения гиперплазии эндометрия без атипии являлись исчезновение клинической симптоматики и отсутствие признаков гиперпластического процесса при ультразвуковом исследовании при условии отсутствия рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения. Проведение гистероскопии и биопсии эндометрия в данной ситуации не является обязательным.

Комплаентность лечения оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грина): комплаентные пациентки набирали 4 балла (2 балла и менее – неприверженные, 3 балла – недостаточно приверженные) [28].

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

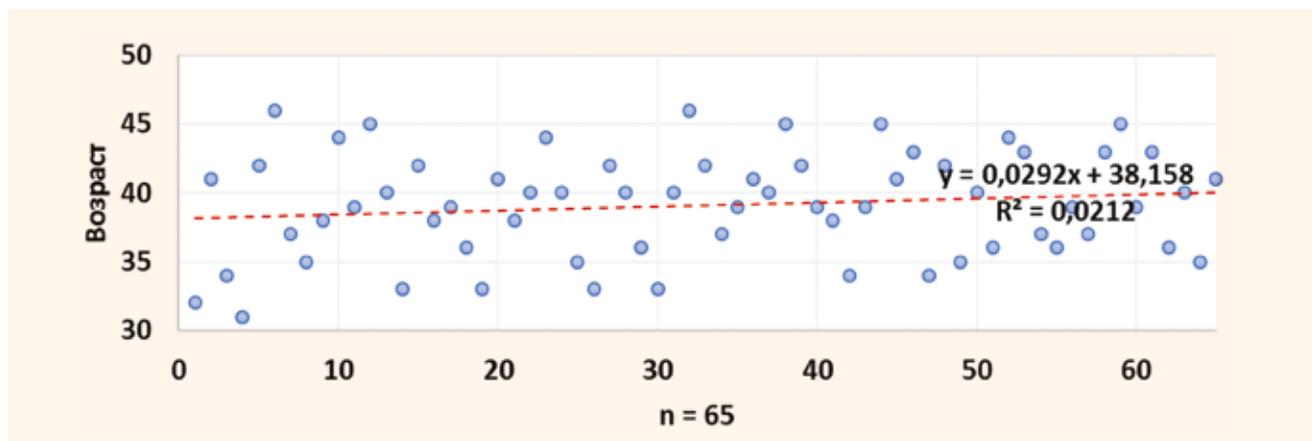
Наблюдалось 65 женщин в возрасте от 31 до 46 лет (средний возраст –  $39,3 \pm 3,7$  лет) (рис. 1).

Средний возраст менархе составил  $12,3 \pm 1,4$  года, полового дебюта –  $18,1 \pm 2,0$  года ( $p < 0,05$ ). Средний возраст первой беременности –  $22,5 \pm 3,6$  года, а первых родов –  $25,8 \pm 3,4$  года. Самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность зарегистрированы у 16,9% (11 из 65) женщин, а эктопические беременности – у 4,6% (3 из 65) (табл. 1). По данным показателям не было отличий от среднестатистических.

Среди наследственно-anamnestических факторов обращает на себя внимание высокий процент близких родственников с патологией женской репродуктивной системы. Так, наличие рака молочной железы у матери отмечали 12 (18,5%) респонденток, рака эндометрия – 5 (7,7%), мастопатию – 16 (24,6%), гиперплазию эндометрия – 14 (21,5%), эндометриоз – 21 (32,3%), миому матки – 57 (87,7%) исследуемых (рис. 2).

Также у наших пациенток выявлен высокий, по сравнению с общепопуляционным, индекс массы тела (ИМТ) –  $32,4 \pm 4,1$  ( $p < 0,05$ ).

- Рисунок 1. Возраст пациенток
- Figure 1. Age of patients



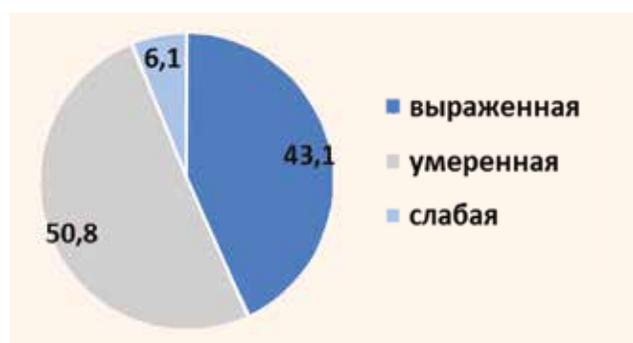
- Рисунок 2. Анамнестические данные родственников
- Figure 2. Health history of family members



Женщины предъявляли жалобы на циклические боли в молочных железах (мастодиния), аномальные маточные кровотечения в виде гиперменструального синдрома или ациклических маточных кровотечений. По данным гистологического исследования диагностирована гиперплазия эндометрия без атипии. Интенсивность масталгии до лечения у 28 (43,1%) пациенток была выраженной, у 33 (50,8%) – умеренной, у 4 (6,1%) – слабой (рис. 3). При ультразвуковой визуализации молочных желез в двух перпендикулярных плоскостях (лексикон BI-RADS – Breast Imaging Reporting & Data System) у подавляющего большинства пациенток, включенных в исследование, выявлен BI-RADS2 (у 62 (95,4%)), у остальных (3 (4,6%)) – BI-RADS3. Маммографическая плотность (соотношение эпителиального и стромального компонентов) при рентгеновской визуализации и оцениваемая в процентах фиброзно-железистой ткани определила ее участки, занимающие от 25 до 50% площади молочной железы ( $37,3 \pm 8,9\%$ ;  $p < 0,05$ ), у всех пациенток (рис. 4).

Наиболее распространенным вариантом фибронокистозной мастопатии являлась мастопатия с преобладанием кистозного компонента – у 41 (63,1%), у остальных – с преобладанием железистого – у 24 (36,9%). Узловые или диффузно-узловые формы мастопатии из исследования исключались. Ультразвуковое исследование полости матки у пациенток показало неоднородность эхо-структуры

- Рисунок 3. Интенсивность масталгии (%)
- Figure 3. Severity of mastalgia (%)

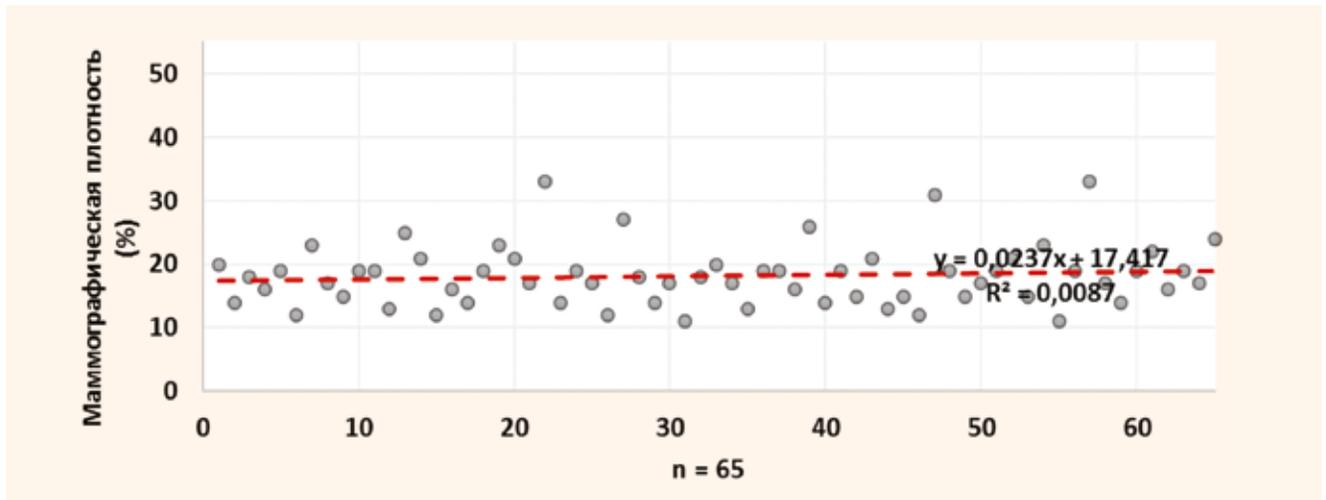


эндометрия со средним М-эхо в группе –  $11,4 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ), что подтверждало гистологический диагноз «гиперплазия эндометрия без атипии». Индекс резистентности (IR med) у наших больных в среднем был ниже показателей нормы –  $0,54 \pm 0,31$  ( $p < 0,05$ ), при этом сочетании низкого IR med с усиленным кровотоком определялось у 54 из 65 (83,1%) пациенток.

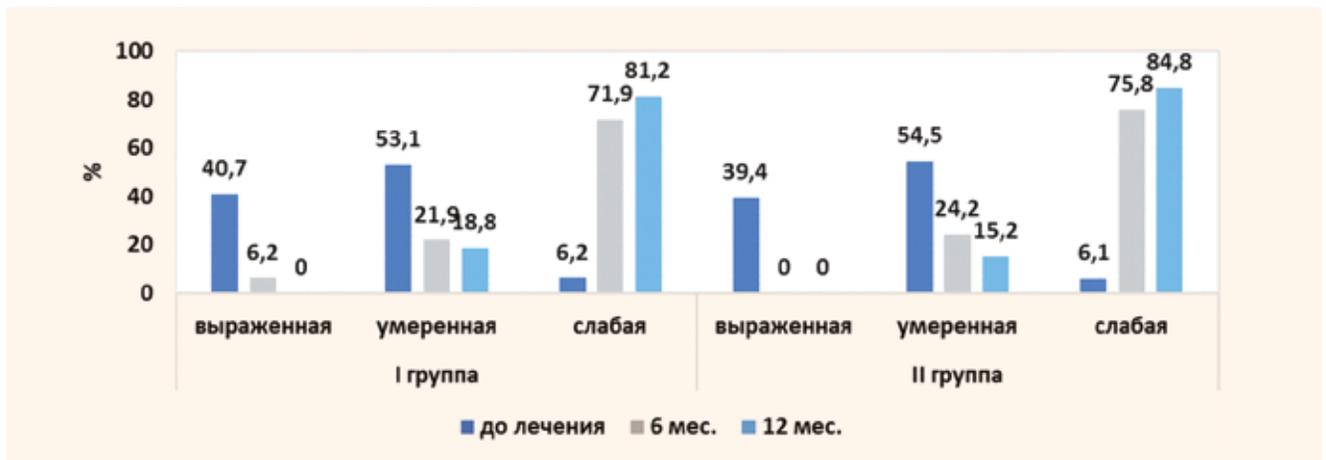
**Сравнительная эффективность терапии.** Через 6 мес. от начала лечения в двух группах отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение частоты мастодинии (рис. 5).

Более 2/3 пациенток – 48 из 65 (73,8%) – отметили значительное уменьшение болевого синдрома, вплоть

- **Рисунок 4.** Маммографическая плотность у пациенток до начала терапии
- **Figure 4.** Mammographic density in patients before the start of therapy



- **Рисунок 5.** Динамика интенсивности масталгии
- **Figure 5.** Changes in severity of mastalgia against time



до исчезновения (23 из 32 (71,9%) в I группе, 25 из 33 (75,8%) во II), при этом выраженную (субъективно) масталгию отмечали 2 из 32 (6,2%) больных I группы, во II группе таких пациенток не было. Частота умеренной масталгии снизилась с 53,1 до 21,9% в I группе (в 2,3 раза) и с 54,5 до 24,2 (в 2,2 раза) во II группе (разница в шестимесячной эффективности нивелирования симптома мастодинии между группами была недостоверной –  $p > 0,05$ ). Через 12 мес. от начала лечения все пациентки двух групп регистрировали отсутствие симптоматики выраженной масталгии, умеренная же регистрировалась у 6 из 32 (18,8%) и 5 из 33 (15,2%) женщин I и II групп соответственно.

Динамическая ультразвуковая диагностика состояния молочных желез наших пациенток показала, что картине BI-RADS1 через 6 мес. от начала терапии соответствовало 38 (58,5%) пациенток двух групп: 18 (56,2%) в I и 20 (60,6%) во II группе. Через 12 мес. мониторинга BI-RADS1 выявлен у 43 (66,1%) женщин: 21 (65,6%) в I и 22 (66,7%) во II группе (рис.6). При этом ультразвуковой картины BI-RADS3 не наблюдалось ни через 6, ни через 12 мес. мониторинга.

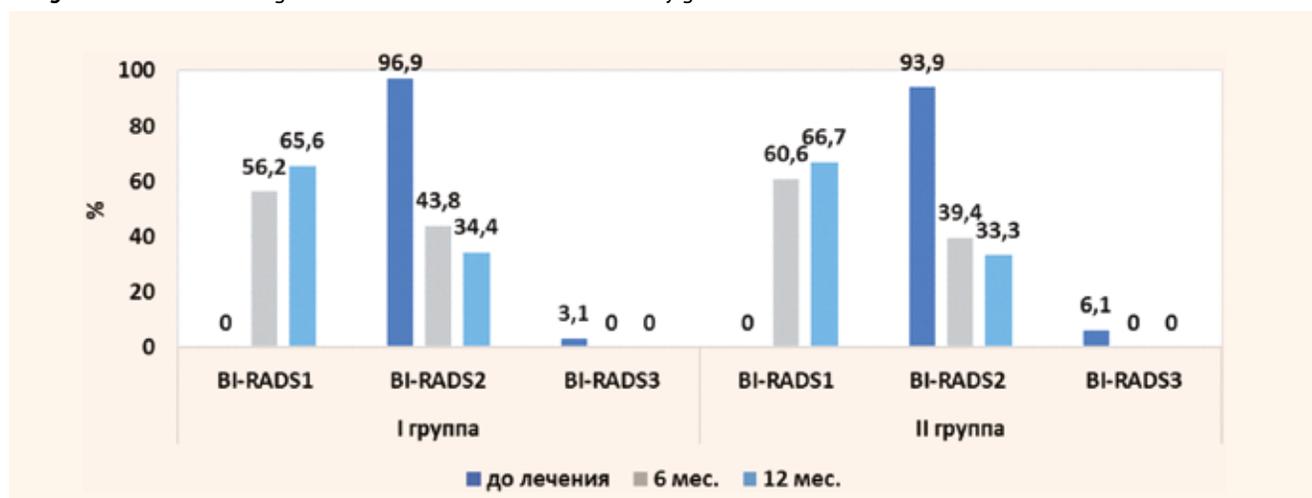
Маммографическое исследование показало, что маммографическая плотность 25–50%, детектированная

до начала терапии у всех пациенток, через 12 мес. наблюдалась у 22 (33,8%) женщин двух групп: у 10 (31,2%) в I и у 12 (36,4%) во II группе (рис. 4, 7).

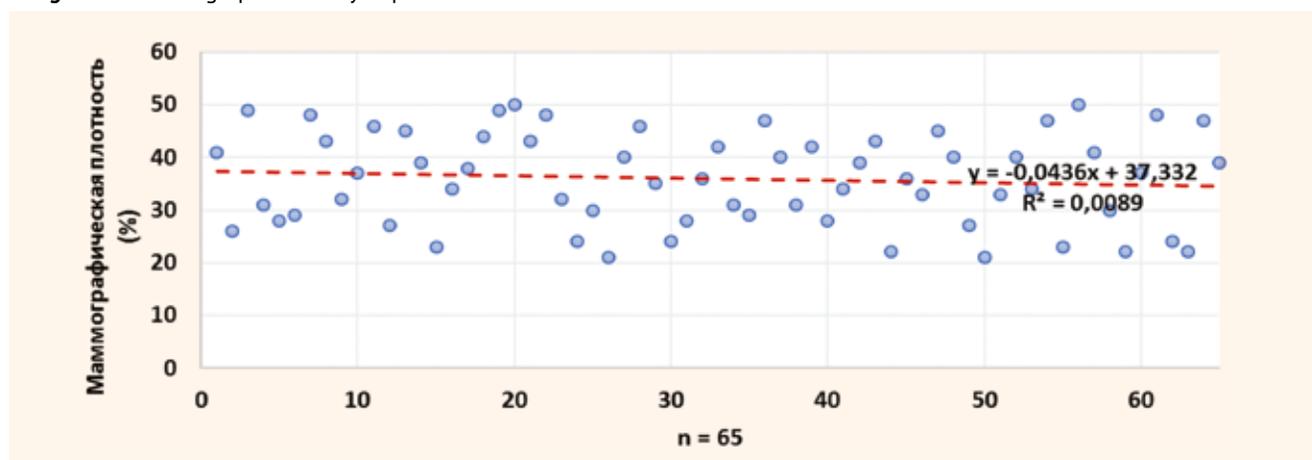
Клинические проявления в виде рецидивирования симптомов гиперплазии эндометрия без атипии зарегистрировано у 9 из 32 (28,1%) пациенток I группы, во II группе рецидивов простой гиперплазии эндометрия в течение годового мониторинга зарегистрировано не было. Нормализация ультразвуковых показателей в виде уменьшения М-эхо до нормальных значений (7–10 мм) через 6 мес. от начала терапии отмечено у 11 (34,4%) пациенток I и у 28 (84,8%) II группы, через 12 мес. ультразвуковая картина в I группе осталась прежней, а во II количество пациенток с нормальным М-эхо увеличилось до 31 (93,9%). Показатели доплерометрического исследования кровотока эндометрия были аналогичны.

Системные побочные реакции при применении индолкарбинола в виде умеренной тошноты, проходящей без дополнительного лечения, отмечены у 3 (4,6%) женщин. Оценке комплаентности по шкале Мориски – Грина, равная 4 баллам, соответствовали 63 (96,9%) пациентки.

- **Рисунок 6.** Динамика изменений ультразвуковой картины молочных желез
- **Figure 6.** Trends of changes in the ultrasound view of mammary glands



- **Рисунок 7.** Маммографическая плотность у пациенток через 12 месяцев лечения
- **Figure 7.** Mammographic density in patients after 12 months' treatment



## ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы использования негормональных методов для лечения гиперпластических процессов женской репродуктивной системы противоречивы. Среди негормональных способов лечения диффузных эстрогензависимых заболеваний выделяют следующие: коррекцию диеты, витаминотерапию, использование средств, улучшающих кровообращение, и комплексных природных продуктов [1–3, 11, 16, 24]. При невозможности проведения гормонотерапии, отказе пациентки от ее проведения применение препаратов природного происхождения является уместным и обоснованным и распространено как в отечественной, так и в зарубежной клинической практике [17, 22, 25]. И здесь очень важен правильный выбор лекарственных средств для лечения эстрогензависимых заболеваний женских половых органов. Индолкарбинол показал свою эффективность во многих исследованиях, посвященных терапии гормонозависимых доброкачественных заболеваний молочных желез и включен в последние клинические рекомендации по их лечению [1, 3, 4]. Он способен нормализовать мета-

болизм эстрогенов путем усиления синтеза 2-OHE1, обладающего защитным эффектом на гормоночувствительные ткани, такие как молочная железа, матка, эндометрий, миометрий, ингибировать факторы, отвечающие за патологическую клеточную пролиферацию, инвазию и ангиогенез [4, 5, 10, 13–16].

Проведенное исследование было посвящено оценке эффективности индолкарбинола в терапии пациенток с сочетанной эстрогензависимой патологией женской репродуктивной системы – фиброзно-кистозной мастопатией и гиперплазией эндометрия без атипии. Наблюдение за пациентками, получающими индолкарбинол (Индинол Форто®) в течение 1 года, выявило высокую эффективность в отношении купирования симптомов мастопатии в обеих группах:  $83,0 \pm 1,6\%$  – в отношении нивелирования циклической масталгии,  $66,1 \pm 1,4\%$  – ультразвуковой картины BI-RADS,  $66,1 \pm 2,1\%$  – по снижению маммографической плотности ( $p < 0,05$ ). Эффективность терапии гиперплазии эндометрия без атипии выше во II группе (применение индолкарбинола на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали высокую частоту сочетанных случаев эстрогензависимых гиперпластических процессов в организме женщины, часто сочетающихся с метаболическими нарушениями и имеющими отягощенный наследственный анамнез по данной патологии. Индолкарбинол способен патогенетически воздействовать на связанные с гормональными нарушениями звенья гомеостаза, безопасен в применении и актуален в комплексе лечения вышеперечисленных заболеваний.

Таким образом, применение индолкарбинола (Индинола Форто) в лечении пациенток с сочетанной эстроген-

зависимой патологией женской репродуктивной системы (фиброзно-кистозная мастопатия и гиперплазия эндометрия без атипии) показало его высокую клиническую эффективность (различия между двумя группами не были достоверными –  $p > 0,05$ ) (нивелирование жалоб циклической масталгии –  $83,0 \pm 1,6\%$ , исчезновение ультразвуковых и маммографических признаков мастопатии –  $66,1 \pm 1,4\%$  и  $66,1 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно). В отношении лечения гиперплазии эндометрия целесообразно сочетание данного препарата с гормонотерапией при отсутствии противопоказаний.



Поступила / Received 01.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.11.2021

Принята в печать / Accepted 25.11.2021

## Список литературы

1. Тазина Т.В. Патогенетически обоснованная терапия циклической масталгии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(9):187–190. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.187-190>.
2. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. *Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 370 с.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Долгушина Н.В. и др. *Доброкачественная дисплазия молочной железы: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-dobrokachestvennaja-displazija-molochnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>.
4. Хашукоева А.Э., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология*. 2020;(5):65–69. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69>.
5. Morimoto Y., Conroy S.M., Pagano I.S., Isaki M., Franke A.A., Nordt F.J., Maskarinec G. Urinary estrogen metabolites during a randomized soy trial. *Nutr Cancer*. 2012;64(2):307–314. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.648819>.
6. Радзинский В.Е. *Медицина молочной железы и гинекологические заболевания*. М.: Status Praesens; 2017. 335 с.
7. Tang Z.R., Zhang R., Lian Z.X., Deng S.L., Yu K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells*. 2019;8(10):1123. <https://doi.org/10.3390/cells8101123>.
8. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Люстик А.В. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2013;13:12–16. Режим доступа: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva\\_v13.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva_v13.htm).
9. Киселев В.И., Ляшенко А.А. *Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов*. М.: Димитрейд График Групп; 2015. 346 с.
10. Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез – антипролиферативная терапия. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;(1):67–70. <http://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70>.
11. Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактике рака молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2017;(2):106–112. <http://doi.org/10.18565/aig.2017.2.106-112>.
12. Licznarska B., Baer-Dubowska W. Indole-3-carbinol and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;928:131–154. [http://doi.org/10.1007/978-3-319-41334-1\\_6](http://doi.org/10.1007/978-3-319-41334-1_6).
13. Silvera S., Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(3):397–409. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9740-3>.
14. Szaefer H., Licznarska B., Krajka-Kuzniak V., Bartoszek A., Baer-Dubowska W. Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines. *Nutr Cancer*. 2012;64(6):879–888. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.690928>.
15. Идрисова Э.А., Бадгоева О.Х., Власов Р.С., Макарова И.И., Гуриев Т.Д. Сочетание гиперпролиферативных заболеваний матки и молочных желез: возможности таргетной терапии. *Проблемы репродукции: Материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине*. М.; 2010. С. 186–187.
16. Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р., Сапрыкина Л.В., Ильина И.Ю., Мазо М.Л. Состояние молочных желез у женщин перименопаузального возраста с гиперплазией эндометрия. *Медицинский совет*. 2021;(3):120–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-120-127>.
17. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Герфанова Е.В. Значение эстрогенных метаболитов в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы. *Медицинский оппонент*. 2019;(3):34–39. [http://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2019/11/block\\_light-1.pdf](http://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2019/11/block_light-1.pdf).
18. Weng J., Omar H., Kulp S., Chen C. Pharmacological exploitation of indole-3-carbinol to develop potent antitumor agents. *Mini Rev Med Chem*. 2010;10(5):398–404. <https://doi.org/10.2174/138955710791330945>.
19. Хияева В.А. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. *Медицинский совет*. 2019;(13):154–158. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158>.
20. Ahmad A., Sakr W.A., Rahman K.M. Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Curr Drug Targets*. 2010;11(6):652–666. <https://doi.org/10.2174/138945010791170923>.
21. Кулагина Н.В. Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;(1):40–43. Режим доступа: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/215>.
22. Zhang N., Ho S., Mo X., Lin F., Huang W., Luo H. Glucosinolate and Isothiocyanate Intakes Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Br J Nutr*. 2018;119(8):957–964. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000600>.
23. Коган Е.А., Унанян А.Л., Намиот В.А., Бабуринов Д.В., Удалцов С.Н. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Биофизика*. 2019;(4):811–820. <https://doi.org/10.1134/S0006302919040227>.
24. Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016;24(15):1018–1025. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya\\_i\\_profilaktika\\_raka\\_molochnoy\\_ghelezy\\_kak\\_meghdisciplinarnaya\\_problema/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya_i_profilaktika_raka_molochnoy_ghelezy_kak_meghdisciplinarnaya_problema/).
25. Ampofo E., Lachnait N., Rudzitis-Auth J. Indole-3-carbinol is a potent inhibitor of ischemia-reperfusion-induced inflammation. *J Surg Res*. 2017;215:34–46. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.03.019>.
26. Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99(Pt A):67–75. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.02.015>.
27. Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009;(1–2):44–46. Режим доступа: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/289>.
28. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. <https://doi.org/10.12691/ajap-2-5-1>.

## References

- Tazina T.V. Pathogenetically based therapy of cyclic mastalgia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(9):187–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.187-190>.
- Serov V.N., Tagieva T.T. *Benign breast diseases. Gynecological endocrinology*. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 370 p. (In Russ.).
- Adamyant L.V., Andreeva E.N., Artyukov N.V., Ashrafyan L.A., Belokrinitskaya T.E., Dolgushina N.V. et al. *Benign breast dysplasia: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-dobrokachestvennaja-displazija-molochnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>.
- Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Ilyina I.Y., Kerchelaeva S.A. Estrogen-dependent states of the female reproductive system: the possibility of non-hormonal therapy with the use of indole-3-carbinol. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(5):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69>.
- Morimoto Y., Conroy S.M., Pagano I.S., Isaki M., Franke A.A., Nordt F.J., Maskarinec G. Urinary estrogen metabolites during a randomized soy trial. *Nutr Cancer*. 2012;64(2):307–314. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.648819>.
- Radzinskiy V.E. *Breast medicine and gynecological diseases*. Moscow: Status Praesens; 2017. 335 p. (In Russ.).
- Tang Z.R., Zhang R., Lian Z.X., Deng S.L., Yu K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells*. 2019;8(10):1123. <https://doi.org/10.3390/cells8101123>.
- Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Motokobili T.A., Lyustik A.V. The role of estrogen metabolites in the pathogenesis of breast, endometrial and ovarian cancer. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgenoradiology*. 2013;13:12–16. (In Russ.) Available at: [http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva\\_v13.htm](http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva_v13.htm).
- Kiselev V.I., Lyashenko A.A. *Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes*. M.: Dimitryd Grafik Grupp; 2015. 346 p. (In Russ.).
- Ovsyannikova T.V. Benign breast diseases – antiproliferative therapy. *RMJ. Mother and Child*. 2018;(1):67–70. (In Russ.) <http://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70>.
- Smetnik A.A., Smetnik V.P., Kiselev V.I. Experience with indole-3-carbinol used to treat diseases of the breast and to prevent breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(2):106–112. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2017.2.106-112>.
- Licznerska B., Baer-Dubowska W. Indole-3-carbinol and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;928:131–154. [http://doi.org/10.1007/978-3-319-41334-1\\_6](http://doi.org/10.1007/978-3-319-41334-1_6).
- Silvera S., Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(3):397–409. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9740-3>.
- Szaefer H., Licznarska B., Krajka-Kuźniak V., Bartoszek A., Baer-Dubowska W. Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines. *Nutr Cancer*. 2012;64(6):879–888. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.690928>.
- Idrisova E.A., Badgoeva O.Kh., Vlasov R.S., Makarova I.I., Guriev T.D. Combination of hyperproliferative diseases of the uterus and mammary glands: the possibility of targeted therapy. *Problems of reproduction: Proceedings of the IV International Congress on Reproductive Medicine*. Moscow; 2010, pp. 186–187. (In Russ.).
- Dobrokhotova Y.E., Narimanova M.R., Saprykina L.V., Ilina I.Yu., Mazo M.L. Mammary gland condition in premenopausal women with endometrial hyperplasia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-120-127>.
- Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Gerfanova E.V. The Role of Hormonal Disbalance in the Carcinogenesis of Tumors of the Female Reproductive System. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2019;(3):34–39. (In Russ.) [http://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2019/11/block\\_light-1.pdf](http://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2019/11/block_light-1.pdf).
- Weng J., Omar H., Kulp S., Chen C. Pharmacological exploitation of indole-3-carbinol to develop potent antitumor agents. *Mini Rev Med Chem*. 2010;10(5):398–404. <https://doi.org/10.2174/138955710791330945>.
- Khiyaeva V.A. Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):154–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158>.
- Ahmad A., Sakr W.A., Rahman K.M. Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Curr Drug Targets*. 2010;11(6):652–666. <https://doi.org/10.2174/138945010791170923>.
- Kulagina N.V. Therapy for fibrocystic breast disease in patients with uterine myoma. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2010;(1):40–43. (In Russ.) Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/213>.
- Zhang N., Ho S., Mo X., Lin F., Huang W., Luo H. Glucosinolate and Isothiocyanate Intakes Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Br J Nutr*. 2018;119(8):957–964. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000600>.
- Kogan E.A., Hunanyan A.L., Namiot V.A., Baburin D.V., Udaltsov S.N. A precision approach to the diagnosis and choice of tactics in the treatment of endometrial hyperplasia in perimenopause. *Biophysica*. 2019;64(4):649–656. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0006350919040055>.
- Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bepalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem. *RMJ. Mother and Child*. 2016;24(15):1018–1025. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya\\_i\\_profilaktika\\_raka\\_molochnoy\\_ghelezy\\_kak\\_meghdisciplinarnaya\\_problema/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya_i_profilaktika_raka_molochnoy_ghelezy_kak_meghdisciplinarnaya_problema/).
- Ampofo E., Lachnitt N., Rudzitis-Auth J. Indole-3-carbinol is a potent inhibitor of ischemia-reperfusion-induced inflammation. *J Surg Res*. 2017;215:34–46. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.03.019>.
- Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99(Pt A):67–75. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.02.015>.
- Vysotskaya I.V. Modern possibilities of therapy of fibrocystic disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System*. 2009;(1–2):44–46. (In Russ.) Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/289>.
- Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. <https://doi.org/10.12691/ajap-2-5-1>.

## Информация об авторах:

**Боровиков Игорь Олегович**, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; [bio2302@mail.ru](mailto:bio2302@mail.ru)

**Куценко Ирина Игоревна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; [luzum69@mail.ru](mailto:luzum69@mail.ru)

**Булгакова Вера Павловна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; [bvp1082@mail.ru](mailto:bvp1082@mail.ru)

**Боровикова Ольга Игоревна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; [borovikovaio@oxy-center.ru](mailto:borovikovaio@oxy-center.ru)

## Information about the authors:

**Igor O. Borovikov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; [bio2302@mail.ru](mailto:bio2302@mail.ru)

**Irina I. Kutsenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; [luzum69@mail.ru](mailto:luzum69@mail.ru)

**Vera P. Bulgakova**, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; [bvp1082@mail.ru](mailto:bvp1082@mail.ru)

**Olga I. Borovikova**, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; [borovikovaio@oxy-center.ru](mailto:borovikovaio@oxy-center.ru)

# Негормональная коррекция климактерических расстройств

**О.В. Якушевская**, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Резюме

Природа женщины уникальна. Приняв во внимание некоторые исторические вехи, можно отметить, что роль женщины в социуме претерпела масштабные изменения. Женщина заняла в нем уверенные позиции. Неизменной остается ее основная функция, и заключается она в деторождении и продолжении своего рода. Активность женщины согласуется с работой ее репродуктивной системы. Постепенное снижение, а затем и прекращение работы яичников в той или иной степени вносит свой вклад в жизненный порядок и здоровье представительниц прекрасного пола. Менопауза – это естественный этап жизни женщин, который, как правило, соотносится с пиком социальной самореализации. Однако в некоторых случаях гормональные изменения, характерные для данного периода, могут служить благоприятным фоном для формирования ряда патологических изменений и ухудшить качество жизни женщины. Нарастающий дефицит эстрогенов становится патогенетическим толчком для развития широкой палитры климактерических расстройств. Вазомоторные симптомы и гипергидроз являются наиболее частыми спутниками женщин в период перименопаузального перехода и ранней постменопаузы. Учитывая связь вазомоторных симптомов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, требуется их эффективная коррекция. Поддержание оптимальной активности и полноценного качества жизни пациенток должно быть целью купирования негативных проявлений дефицита эстрогенов и осложнений, связанных с ним. Компенсация дефицита эстрогенов с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) является эталоном в решении проблем менопаузы. Однако существует ряд пациенток, имеющих противопоказания к назначению МГТ или отказывающихся по каким-либо причинам ее получать. Для данной категории пациенток предусмотрены методы коррекции рациона. Комбинации растительных экстрактов с витаминами и микроэлементами успешно применяются в клинической практике длительное время. В статье представлена информация относительно наиболее изученных фитоэстрогенов, содержащихся в сое.

**Ключевые слова:** менопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, дефицит эстрогенов, перименопаузальный переход, изофлавоны сои, фитоэстрогены

**Для цитирования:** Якушевская О.В. Негормональная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):190–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-190-196>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Non-hormonal options for the relief of menopausal disorders

**Oksana V. Yakushevskaya**, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Woman's nature is unique. Taking into account some historical milestones, it can be noted that the role of women in society has undergone large-scale changes. The woman took a confident position in society. Its main function remains unchanged and it consists in procreation and procreation. A woman's activity is consistent with the work of her reproductive system (RS). The gradual decrease, and then the cessation of the work of the ovaries, contributes to the life order and health of the fair sex. Menopause is a natural stage in a woman's life, which corresponds to the peak of social self-realization. However, in some cases, hormonal changes characteristic of this period can serve as a favorable background for the formation of a number of pathological changes. The growing estrogen deficiency is becoming a pathogenetic impetus for the development of a wide range of climacteric disorders. Vasomotor symptoms and hyperhidrosis are the most frequent companions of women during the perimenopausal transition and early postmenopause. Maintaining optimal activity and the full quality of life of patients should be the goal of correcting the negative manifestations of estrogen deficiency and the complications associated with it. Compensating for estrogen deficiency with menopausal hormone therapy (HRT) is the benchmark for menopausal problems. However, there are a number of patients who have contraindications to prescribing HRT or who refuse to receive it for some reason. For this category of patients, alternative methods of diet correction. Combinations of plant extracts with vitamins and minerals have been successfully used in clinical practice for a long time. The article will provide information on the most studied phytoestrogens contained in soy.

**Keywords:** menopause, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy (HRT), estrogen deficiency, menopausal transition, soy isoflavones, phytoestrogens

**For citation:** Yakushevskaya O.V. Non-hormonal options for the relief of menopausal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):190–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-190-196>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Не существует четко определенного возраста, когда организм в целом начинает стареть. Для каждого человека процесс старения индивидуален и во многом зависит от влияния внешних факторов, генетических особенностей, соматического состояния организма и образа жизни. Старение женского организма четко согласовано с инволютивными процессами репродуктивной системы (РС), которые начинаются достаточно рано, примерно с 30 лет, достигая своей кульминации к 45–50 годам. Клиническая манифестация завершения функционирования работы яичников проявляется в первую очередь нарушением менструального цикла (укорочение цикла или задержка менструации). Истощение овариального резерва яичников и снижение их гормональной активности лежит в основе развития менопаузальных расстройств различного характера [1].

В 2001 г. группой экспертов разработаны критерии оценки стадии старения РС – States of Reproductive Aging Workshop (STRAW-1), которые в дальнейшем были дополнены и усовершенствованы. Нарушение регулярной цикличности менструаций было установлено как достоверный клинический критерий старения РС. Определение таких гормональных маркеров, как фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин В, а также проведение ультразвуковой оценки числа антральных фолликулов не являются обязательными для диагностики менопаузы. Согласно STRAW-1 жизнь женщины разделена на три основных периода: 1) репродуктивный, 2) менопаузальный переход, 3) постменопауза [1].

К наиболее частым спутникам менопаузального перехода и постменопаузы относят вазомоторные симптомы (ВМС). Именно приливы жара и гипергидроз (повышенная потливость) являются распространенной причиной обращения женщин к гинекологу. Примерно 87% пациенток испытывают ВМС ежедневно, а 33% женщин отмечают более 10 приливов в сутки. ВМС достигают своего пика спустя год после последней менструации (2 года постменопаузы) [1]. По некоторым данным, у ряда женщин приливы могут начинаться задолго (за 10 лет) до менопаузы и продолжаться в течение длительного периода (7,4–11,8 года) [2]. В популяционном перекрестном исследовании (n = 1 548) было показано, что распространенность ВМС у женщин в возрасте 65–69 лет составляет 39,2%. В связи с этим ВМС не следует использовать в качестве маркеров для определения стадии старения РС [2, 3]. До недавнего времени ВМС воспринимались как тягостные ощущения в период климактерия. Результаты ряда исследований позволили рассмотреть ВМС в качестве предвестников целого ряда нежелательных сердечно-сосудистых событий [4].

Классические симптомы менопаузы в виде ВМС редко встречаются изолированно. Широкий спектр менопаузальных расстройств и их степени тяжести объясняется генитальной и экстрагенитальной локализацией рецепторов к эстрогенам и прогестерону (ER и PR), а также их плотностью и степенью активности в гормонозависимых

тканях. На фоне дефицита эстрогенов могут также отмечаться перепады настроения, сухость во влагалище, сексуальные (снижение либидо) и когнитивные нарушения, астения, нарушения сна, которые относятся к ранним симптомам дефицита эстрогенов. При длительном дефиците эстрогенов развиваются поздние менопаузальные расстройства, которые несут, как правило, необратимый характер и требуют специализированного терапевтического подхода. К ним относятся атеросклероз, остеопороз, метаболический синдром, деменция [5].

Современная стратегия ведения женщин в период климактерия предусматривает проведение эффективной коррекции ранних менопаузальных расстройств, развивающихся в течение менопаузального перехода и первых лет менопаузы, и одновременно предотвращение поздних осложнений климактерического периода: остеопороза, атеросклероза, отдаленных кардиоваскулярных событий. Оптимальным методом коррекции симптомов дефицита эстрогенов является МГТ. Однако ряд противопоказаний и ограничений в отношении ее назначения, а также гормонофобия некоторых пациенток ограничивают назначение МГТ всем пациенткам, вследствие чего существует необходимость наличия альтернативных методов коррекции менопаузальных расстройств [5].

Прием комплексов растительного происхождения привлекателен для многих пациенток в связи с отсутствием свойственных для МГТ рисков. Хотя использование первых несколько уступает по эффективности МГТ [6]. Основу растительных комплексов, используемых в климактерический период, составляют фитоэстрогены. Выделяют 7 групп фитоэстрогенов [7]:

- флавоны и их производные – изофлавоны;
- лигнаны;
- куместаны;
- тритерпеноидные и стероидные сапонины;
- фитостеролы;
- резорциновые кислотные лактоны;
- производные стильбенов.

Наиболее изучены и пользуются широкой популярностью фитоэстрогены, входящие в состав сои. Изофлавоны сои (генистеин, дайдзеин, глицитин) – это соединения, содержащиеся в основном в сое, которые способны оказывать влияние на разные системы организма. В кишечнике под влиянием микробиоты изофлавоны метаболизируются в активные формы. Поэтому микробный пейзаж кишечника играет ключевую роль в эффективности фитоэстрогенов [8, 9]. По некоторым данным, 50% азиатских женщин и 25% женщин других национальностей являются носителями специфической (экволпродуцирующей) кишечной микрофлоры, способствующей превращению дайдзеина в эквол [10]. Эквол обладает более выраженной эстрогенной и антиоксидантной активностью, чем другие метаболиты. Его антиоксидантная активность проявлена в большей степени, чем у витаминов С или Е [11–15].

Специфическое влияние изофлавонов сои на клетки-мишени осуществляется на молекулярном уровне. Эстрогенная активность у фитоэстрогенов ниже, чем

у эстрадиола. Однако аффинность изофлавонов к эстрогеновым рецепторам (ER) типа  $\beta$  (ER- $\beta$  проводят регуляторные сигналы) в пять раз выше, чем к ER- $\alpha$  типа (ER- $\alpha$  проводят сигналы роста тканей), в отличие от эстрадиола, аффинность которого к обоим типам рецепторов примерно одинакова [16].

Изофлавоны обладают слабым агонистическим (эстрогенным) и антагонистическим (антиэстрогенным) действием в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме. Проявляя минимальную эстрогенную активность и конкурируя с более мощными эндогенными эстрогенами за рецепторы, фитоэстрогены уменьшают общую эстрогенную нагрузку на организм, тем самым оказывают антиэстрогенное действие. И наоборот, при снижении выработки эстрогенов после установления менопаузы изофлавоны в определенной степени компенсируют это снижение посредством своего эстрогенного действия. Антиэстрогенная активность изофлавонов основана также на их возможности подавлять активность ароматазы и действие ферментов цитохрома P450, которые конвертируют андрогены в эстрогены. Повышенные уровни фермента цитохрома P450 ассоциированы с риском рака молочной железы и надпочечников [17]. Особенности действия фитоэстрогенов позволили отнести их к разряду природных селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов [18].

Имеются данные, позволяющие предположить, что изофлавоны улучшают гликемический профиль и способствуют снижению веса. Изофлавоны взаимодействуют с ядерными рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR) – мишенью антидиабетических препаратов. Тип рецепторов PPAR- $\alpha$  регулирует гены, ответственные за процессы окисления жирных кислот и воспаление сосудистой стенки. Тип рецепторов PPAR- $\beta$  регулирует гены, вовлеченные в липидный метаболизм. Тип рецепторов PPAR- $\gamma$  регулирует адипогенез, чувствительность тканей к инсулину и глюконеогенез [19–21].

Диетические добавки, продукты питания, содержащие сою, в последнее время стали достаточно популярными. Идея их использования при менопаузальных расстройствах основана на меньшей частоте вазомоторных симптомов у женщин, традиционное питание которых предусматривает потребление сои до 200 мг в день. В одном из исследований минимальная частота приливов регистрировалась у женщин Сингапура (14%), Японии (15%) и Китая (18%). Максимальная – у европейских женщин (70–80%), редко употребляющих в питании сою. Результаты ряда эпидемиологических исследований подтвердили, что среди женщин Китая, Японии, Филиппин реже встречаются заболевания, возникающие из-за дефицита эстрогенов, в частности сердечно-сосудистые и остеопороз [22].

В ряде исследований у женщин в постменопаузе, регулярно употребляющих в пищу сою, были отмечены более высокие значения минеральной плотности костной ткани [7, 23].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивался эффект 3-месячной диеты, содержащей соевые добавки (основ-

ная группа употребляла 40 г соевых добавок в день) у женщин постменопаузального периода в сравнении с плацебо. Результаты исследования продемонстрировали эффективное купирование вазомоторных симптомов именно в основной группе [24].

При использовании обогащенных продуктов, содержащих сою, невозможно точно определить количество поступающих в организм фитоэстрогенов. Поэтому в настоящее время более целесообразно применение БАД, содержащих фитоэстрогены в строго дозированной форме [25].

Как показал метаанализ 10 РКИ, изофлавоны сои могут эффективно купировать климактерические симптомы, не увеличивая риск развития рака молочной железы и матки, а также сердечно-сосудистых заболеваний ( $p < 0,005$ ). Механизм действия фитоэстрогенов на вазомоторные симптомы до конца не изучен. Вероятно, он объясняется воздействием изофлавонов на ER-рецепторы головного мозга [26].

F. Cancellieri et al., используя индекс менопаузы Куппермана, обнаружили, что ежедневный прием растительных добавок, содержащих 72 мг изофлавонов сои в течение 6 мес., сопровождается значительным уменьшением частоты и выраженности приливов [27].

Другое небольшое проспективное исследование 51 здоровой женщины в постменопаузе также обнаружило снижение частоты и тяжести приливов (по пятибалльной шкале самооценки) на 57% на фоне приема 60 мг изофлавонов ежедневно в течение 12 нед. [28].

Отечественными коллегами были проанализированы эффективность изофлавонов сои при климактерическом синдроме (в течение 2 мес.) и возможное их влияние на миому матки у 30 пациенток в постменопаузе. На фоне проводимого лечения у 13,3% женщин в конце наблюдения отмечалось полное купирование вазомоторных симптомов, у 23,3% – уменьшение их степени тяжести. У всех пациенток по данным ультразвукового исследования органов малого таза толщина эндометрия находилась в диапазоне 2–4 мм и не было установлено роста миоматозных узлов за период наблюдения [29].

Помимо влияния на нейровегетативные симптомы климакса, изофлавоны сои уменьшают уровень общего холестерина в сыворотке крови, способствуют снижению уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности и повышают уровень липопротеидов высокой плотности, к тому же ряд исследований продемонстрировал антитромботический эффект данных соединений [30, 31].

Данные о положительном влиянии фитоэстрогенов на уровень липопротеидов, функцию эндотелия и артериальное давление предполагают возможность их использования в качестве средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Нежелательные эффекты регистрируются достаточно редко, и фитотерапия может считаться относительно безопасным методом коррекции симптомов климакса [32, 33].

Поскольку изофлавоны сои обладают как антиэстрогенными, так и эстрогеноподобными свойствами, вопрос о том, стоит ли пациенткам с эстроген-зависимым раком молочной железы или со склонностью к образованию

опухолей молочной железы рекомендовать изменение рациона в сторону большего содержания сои, остается дискуссионным [34, 35]. При этом ряд исследователей считает, что генистеин и дайдзеин способны воссоздать нормальный шаблон метилирования ДНК в генах-онкосупрессорах BRCA1 и BRCA2 и восстановить их активность у пациенток с выявленным раком молочной железы [36]. В настоящее время принципы клинических руководств по ведению пациенток, перенесших РМЖ в анамнезе, гласят, что, учитывая иммуногистохимические особенности опухоли, негормональные методы лечения являются приоритетными инструментами в борьбе с менопаузальными расстройствами. Многосторонний подход к решению проблем сложного периода женщины

и назначение комплексной терапии могут послужить залогом эффективной фармакотерапии.

Среди комплексов, содержащих фитоэстрогены, можно отметить Эстровэл®. Уникальность данной биологически активной добавки состоит в том, что она является многокомпонентной и содержит растительные экстракты в комплексе с витаминами и микроэлементами: экстракт семян сои (содержит фитоэстрогены в виде изофлавонов); экстракт семян гриффонии (содержит L-5-гидрокситриптофан); экстракт корневища с корнями диоскореи (содержит фитоэстроген диосгенин); экстракт плодов витекса священного (содержит гликозид аукубин); индол-3-карбинол. Каждый компонент имеет свой вектор влияния (табл.).

- **Таблица.** Состав негормонального комплекса Эстровэл®\*
- **Table.** Composition of the non-hormonal complex Estrovel®\*

Компонент	Влияние (по данным инструкции БАД Эстровэл® и других источников)	Количество	% от нормы потребления
Фитоэстрогены в виде изофлавонов (в составе экстракта семян сои)	Фитоэстрогены представляют собой вещества растительного происхождения, по действию близкие к эстрогену, оказывают эстрогеноподобное действие при недостатке собственных гормонов и компенсируют негативные эффекты эстрогенов при их избытке. Способствуют снижению частоты приливов, потливости, головных болей и других климактерических симптомов. Способствуют обновлению, восстановлению и укреплению костной ткани. Обладают антиоксидантным, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Подавляют агрегацию тромбоцитов, способствуя профилактике сердечно-сосудистой патологии [26, 27, 29–31]	Не менее 25 мг	50% **
Витамин В6 (Пиридоксин)	Улучшает синтез эндорфинов – естественных стимуляторов настроения и эмоций, оказывая благоприятное воздействие на симптомы климакса	2 мг	100% **
Витамин Е (Токоферол)	Обладает мощным антиоксидантным действием. Устраняет симптомы вагинальной сухости, улучшает состояние кожи, волос, ногтей	15 мг	150% **
Витамин К1	Участвует в процессах кроветворения, обладает кровоостанавливающим свойством. Играет важную роль в формировании и восстановлении костей. Усиливая синтез белка костной ткани остеокальцина, способствует предупреждению остеопороза у женщин в менопаузе [42]	16 мкг	50% ***
Витамин В9 (Фолиевая кислота)	Необходим для процесса кроветворения. Способствует ослаблению симптомов климакса	200 мкг	100% **
L-5-гидрокситриптофан (в составе экстракта семян гриффонии)	Аминокислота, является промежуточным продуктом в синтезе серотонина. Совместно с витамином В6 увеличивает синтез эндорфинов, отвечающих за снижение восприятия боли	60 мг	20% ***
Индол-3-карбинол	Относится к классу индолов – биологически активных веществ растительного происхождения с противоопухолевым действием. Способствует нормализации метаболизма эстрогенов, блокирует пути стимуляции патологической пролиферации. Обладает способностью вызывать избирательную гибель измененных клеток с аномально высокой пролиферативной активностью [41]	25 мг	50% ***
Бор	Способствует усилению действия фитоэстрогенов. Необходим для поддержания здорового состояния костей, улучшает абсорбцию кальция [43]	1 мг	50% ***
Диосгенин (в составе экстракта диоскореи – ямса китайского)	Фитоэстроген, предшественник прогестерона. Нормализует дисбаланс гормонов при климаксе. Обладает спазмолитическим и вазодилатирующим эффектом [37, 38]	Не менее 8 мг	-
Аукубин (в составе экстракта плодов витекса священного)	Относится к классу иридоидных гликозидов. Нормализует уровень прогестерона. Уменьшает раздражительность, нервозность, болезненность молочных желез [39, 40]	Не менее 240 мг	-

\* БАД Эстровэл®. Инструкция по применению; \*\* % от рекомендуемого суточного потребления; \*\*\* % от адекватного уровня потребления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С одной стороны, менопауза – это естественное событие в жизни женщины, с другой – является периодом, когда проблемы соматического здоровья приобретают необратимый характер. Поэтому внимательное отношение к женскому здоровью позволяет оптимально поддерживать качество жизни и физическую активность. Альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств расширяют возможности коррекции образа жизни. Широкая популярность использования изофлаво-

нов сои с целью уменьшения менопаузальных расстройств базируется на внушительной доказательной базе, фармакологической рентабельности и, конечно же, на предпочтениях самих женщин. Дополнительные компоненты комплексов на основе изофлавонов сои в виде витаминов и микроэлементов позволяют осуществлять многосторонний подход к решению проблем столь непростого периода жизни женщин.



Поступила / Received 29.11.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2021  
Принята в печать / Accepted 16.12.2021

## Список литературы

- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1568. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
- Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B.; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
- Zelege B., Bell R., Billah B., Davis S. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016;105:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>.
- Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric.* 2017;20(4):306–312. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; the IMS Writing Group. 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>.
- Якушевская О.В. Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома. *Медицинский совет.* 2020;(13):99–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-99-104>.
- Якушевская О.В. Менопаузальные расстройства: эффективные пути коррекции. М.; 2017. 50 с. Режим доступа: <https://menopace.ru/static/core/pdf/1%20%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B8%20%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0%20%D1%8D%D1%84%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE%D1%80%D1%80%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf>.
- Kolátorová L., Lapčík O., Stárka L. Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiol Res.* 2018;67:401–408. <https://doi.org/10.33549/physiol-res.934022>.
- Landete J.M., Gaya P., Rodríguez E., Langa S., Peiróten A., Medina M., Arqués J.L. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5939818. <https://doi.org/10.1155/2017/5939818>.
- Choi E.J., Kim G.H. The antioxidant activity of daidzein metabolites, Odesmethylangolensin and equol, in HepG2 cells. *Mol Med Rep.* 2014;9(1):328–332. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1752>.
- Wei X.J., Wu J., Ni Y.D., Lu L.Z., Zhao R.Q. Antioxidant effect of a phytoestrogen equol on cultured muscle cells of embryonic broilers. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2011;47(10):735–741. <https://doi.org/10.1007/s11626-011-9464-x>.
- Mayo B., Vázquez L., Flórez A. B. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients.* 2019;11(9):2231. <https://doi.org/10.3390/nu11092231>.
- Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules.* 2019;24(6):1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>.
- Setchell K.D.R. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause.* 2017;24(12):1338–1350. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001018>.
- Alfa H.H., Arroyo R.R.J. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: What have we achieved? *Phytochem Rev.* 2019;18:989–1004. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09632-0>.
- Desmawati D., Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect. Open Access Maced. *J Med Sci.* 2019;7(3):495–499. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834024>.
- Poluzzi E., Piccinni C., Raschi E., Rampa A. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Current Medicinal Chemistry.* 2014;21(4):417–436. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660297>.
- Ohmichi M., Tasaka K. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *J Endocr.* 2005;52(2):161–167. <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.161>.
- Jungbauer A., Medjakovic S. Phytoestrogens and the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:277–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.009>.
- Kurytowicz A., Cakata-Jakimowicz M., Puzianowska-Kuznicka M. Targeting abdominal obesity and its complications with dietary phytoestrogens. *Nutrients.* 2020;12(2):582. <https://doi.org/10.3390/nu12020582>.
- Mueller M., Jungbauer A. Red clover extract: A putative source for simultaneous treatment of menopausal disorders and the metabolic syndrome. *Menopause.* 2008;15(6):1120–1131. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31817062ce>.
- Зайдиева Я.З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;(12):873–878. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnaya\\_terapiya\\_menopauzalnyh\\_rasstroystv\\_u\\_ghenschin\\_u\\_klimakterii](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnaya_terapiya_menopauzalnyh_rasstroystv_u_ghenschin_u_klimakterii).
- Squadrito F. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med.* 2003;114:470–476. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00059-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00059-7).
- Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2002;163(2):339–347. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00013-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00013-8).
- Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. *Информационный бюллетень.* М.: Status praesens profimedia; 2014. 19 с.
- Chen M.-N., Lin C.-C., Liu C.-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic Review. *Climacteric.* 2015;18:260–269. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>.
- Cancellieri F., De Leo V., Genazzani A.D., Nappi C., Parenti G.L., Polatti F. et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas.* 2007;56(3):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.07.001>.
- Cheng G., Wilczek B., Warner M., Gustafsson J.-A., Landgren B.M. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause.* 2007;14:468–473. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7d0>.
- Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009;58(1):71–77. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fitoestrogenov-v-lechenii-klimaktericheskogo-sindroma>.
- Kaari C., Haidar M.A., Soares Jr. J.M., Nunes M.G., de Azevedo Quadros L.G., Kemp C. et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas.* 2006;53(1):49–58. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.02.009>.
- Blumenthal M. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs.* Newton, MA: Integrative Medicine Communications; 2003.
- Кузнецова И.В. Фитоэстрогены в лечении климактерических расстройств. *Гинекология.* 2012;14(6):20–23. Режим доступа: <https://medi.ru/info/7750>.
- Unfer V., Casini M.L., Costabile L., Mignosa M., Gerli S., Di Renzo G.C. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a rand-

- omized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>.
34. Jargin S.V. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *Ger Med Sci*. 2014;12:18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587246>.
  35. Bilal I., Chowdhury A., Davidson J., Whitehead S. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J Clin Oncol*. 2014;5(4):705–712. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.705>.
  36. Смирнова Т.В., Бриль Ю.А. Фитоэстрогены и онкопрофилактика. Протективное действие изофлавонов на молочную железу. *Информационный бюллетень*. М.: Status praesens profmedia; 2016, с. 1–13. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/fitoestrogeny-i-onkoprofilaktika>.
  37. Zeng M., Zhang L., Li M., Zhang B. Estrogenic Effects of the Extracts from the Chinese Yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) and Its Effective Compounds in Vitro and in Vivo. *Molecules*. 2018;23(2):11. <https://doi.org/10.3390/molecules23020011>.
  38. Кузнецова И.В., Войченко Н.А., Кириллова М.Ю. Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального

- перехода и постменопаузы. *Медицинский алфавит*. 2020;(4):39–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-45>.
39. Kargozar R., Azizi H., Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electron Physician*. 2017;9(11):5826–5833. <https://doi.org/10.19082/5826>.
  40. Высоцкая И.В., Лятегин В.П. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе Vitex agnus-castus. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(1):14–19. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19>.
  41. Emamzadeh F., Word B., Cotton E., Hawkins A. Modulation of Estrogen alpha and Progesterone Receptors in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: The Effects of Vorinostat and Indole-3-Carbinol In Vitro. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3669–3683. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14356>.
  42. Fusaro M., Gallieni M., Rizzo M.A., Stucchi A. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):789–799. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0783>.
  43. Ali F., Hosmane N.S., Zhu Y. Boron Chemistry for Medical Applications. *Molecules*. 2020;25(4):828. <https://doi.org/10.3390/molecules25040828>.

## References

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–1568. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
2. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B.; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
3. Zeleke B., Bell R., Billah B., Davis S. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2016;105:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>.
4. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306–312. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>.
5. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; the IMS Writing Group. 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>.
6. Yakushevskaya O.V. Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):99–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-99-104>.
7. Yakushevskaya O.V. *Menopausal disorders: effective ways of correction*. Moscow: 2017. 50 p. (In Russ.) Available at: <https://menopace.ru/static/core/pdf/1%20%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B8%20%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0%20%D1%8D%D1%84%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE%D1%80%D1%80%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf>.
8. Kolárová L., Lapčík O., Stárka L. Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiol Res*. 2018;67:401–408. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934022>.
9. Landete J.M., Gaya P., Rodríguez E., Langa S., Peiróten A., Medina M., Arqués J.L. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5939818. <https://doi.org/10.1155/2017/5939818>.
10. Choi E.J., Kim G.H. The antioxidant activity of daidzein metabolites, Odesmethylangolensin and equol, in HepG2 cells. *Mol Med Rep*. 2014;9(1):328–332. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1752>.
11. Wei X.J., Wu J., Ni Y.D., Lu L.Z., Zhao R.Q. Antioxidant effect of a phytoestrogen equol on cultured muscle cells of embryonic broilers. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2011;47(10):735–741. <https://doi.org/10.1007/s11626-011-9464-x>.
12. Mayo B., Vázquez L., Flórez A. B. Equol: A Bacterial Metabolite from the Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients*. 2019;11(9):2231. <https://doi.org/10.3390/nu11092231>.
13. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*. 2019;24(6):1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>.
14. Setchell K.D.R. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause*. 2017;24(12):1338–1350. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001018>.
15. Alfa H.H., Arroyo R.R.J. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: What have we achieved? *Phytochem Rev*. 2019;18:989–1004. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09632-0>.
16. Desmawati D., Sulastris D. Phytoestrogens and their health effect. *Open Access Maced. J Med Sci*. 2019;7(3):495–499. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834024>.
17. Poluzzi E., Piccinni C., Raschi E., Rampa A. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Current Medicinal Chemistry*. 2014;21(4):417–436. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660297>.
18. Ohmichi M., Tasaka K. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *J Endocr*. 2005;52(2):161–167. <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.161>.
19. Jungbauer A., Medjakovic S. Phytoestrogens and the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;139:277–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2012.12.009>.
20. Kurytowicz A., Czakala-Jakimowicz M., Puzianowska-Kuźnicka M. Targeting abdominal obesity and its complications with dietary phytoestrogens. *Nutrients*. 2020;12(2):582. <https://doi.org/10.3390/nu12020582>.
21. Mueller M., Jungbauer A. Red clover extract: A putative source for simultaneous treatment of menopausal disorders and the metabolic syndrome. *Menopause*. 2008;15(6):1120–1131. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31817062ce>.
22. Zaydieva Y.Z. Alternative therapy of menopausal disorders in women of climacterical age (literature review). *RMJ. Woman and Child Health*. 2017;(12):873–878. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnaya\\_terapiya\\_menopauzalynyh\\_rasstroystv\\_u\\_ghenschin\\_v\\_klimakterii](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnaya_terapiya_menopauzalynyh_rasstroystv_u_ghenschin_v_klimakterii).
23. Squadrito F. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med*. 2003;114:470–476. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00059-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00059-7).
24. Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2002;163(2):339–347. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00013-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00013-8).
25. Khamoshina M.B., Briľ Yu.A. *Menopausal disorders: therapeutic approach variability*. News Bulletin. Moscow: Status praesens profmedia; 2014. 19 p. (In Russ.)
26. Chen M.-N., Lin C.-C., Liu C.-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18:260–269. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>.
27. Cancellieri F., De Leo V., Genazzani A.D., Nappi C., Parenti G.L., Polatti F. et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas*. 2007;56(3):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.07.001>.
28. Cheng G., Wilczek B., Warner M., Gustafsson J.-A., Landgren B.M. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*. 2007;14:468–473. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7d0>.
29. Yarmolinskaya M.I., Tarasova M.A. Effectiveness of phytoestrogens implementation in treatment of climacteric syndrome in women with uterine myoma. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(1):71–77. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fitoestrogenov-v-lechenii-klimaktericheskogo-sindroma>.
30. Kaari C., Haidar M.A., Soares Jr. J.M., Nunes M.G., de Azevedo Quadros L.G., Kemp C. et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*. 2006;53(1):49–58. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.02.009>.

31. Blumenthal M. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. Newton, MA: Integrative Medicine Communications; 2003.
32. Kuznetsova I.V. Phytoestrogens in treatment of menopausal disorders. *Gynecology*. 2012;14(6):20–23. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/7750>.
33. Unfer V., Casini M.L., Costabile L., Mignosa M., Gerli S., Di Renzo G.C. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>.
34. Jargin S.V. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *Ger Med Sci*. 2014;12:18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587246>.
35. Bilal I., Chowdhury A., Davidson J., Whitehead S. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J Clin Oncol*. 2014;5(4):705–712. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.705>.
36. Smirnova T.V., Bril' Yu.A. *Phytoestrogens and cancer prevention. The protective effect of isoflavones on the mammary gland. News bulletin*. Moscow: Status praesens profmedia; 2016, pp. 1–13. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/fitoestrogeny-i-onkoprofilaktika>.
37. Zeng M., Zhang L., Li M., Zhang B. Estrogenic Effects of the Extracts from the Chinese Yam (*Dioscorea oppositifolia* Thunb.) and Its Effective Compounds in Vitro and in Vivo. *Molecules*. 2018;23(2):11. <https://doi.org/10.3390/molecules23020011>.
38. Kuznetsova I.V., Voichenko N.A., Kirillova M.Yu. Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopausal. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2020;(4):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-45>.
39. Kargozar R., Azizi H., Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electron Physician*. 2017;9(11):5826–5833. <https://doi.org/10.19082/5826>.
40. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on *Vitex agnus-castus*. *Opuholi ženskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2017;13(1):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19>.
41. Emamzadeh F., Word B., Cotton E., Hawkins A. Modulation of Estrogen alpha and Progesterone Receptors in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: The Effects of Vorinostat and Indole-3-Carbinol In Vitro. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3669–3683. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14356>.
42. Fusaro M., Gallieni M., Rizzo M.A., Stucchi A. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):789–799. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0783>.
43. Ali F., Hosmane N.S., Zhu Y. Boron Chemistry for Medical Applications. *Molecules*. 2020;25(4):828. <https://doi.org/10.3390/molecules25040828>.

#### Информация об авторе:

**Якушевская Оксана Владимировна**, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный исследовательский медицинский институт акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

#### Information about the author:

**Oksana V. Yakushevskaya**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

# Клинико-статистическая оценка репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста Тюменской области и риски невынашивания беременности в условиях Западной Сибири

Е.А. Матейкович<sup>1,2</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, mat-maxim@yandex.ru

И.И. Кукарская<sup>1,2</sup>, perinatal@med-to.ru

Т.В. Легалова<sup>2</sup>, perinatal@med-to.ru

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

<sup>2</sup> Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1

## Резюме

**Введение.** Потеря беременности остается крайне острой проблемой современного общественного здравоохранения. Живорождение составляет только 30% исходов гестации, все остальные наступившие беременности заканчиваются репродуктивными потерями: 30% – имплантационными, 30% – постимплантационными, 10% – спонтанными выкидышами. В условиях снижения рождаемости уменьшение репродуктивных потерь является важнейшим элементом демографической политики государства.

**Цель.** Оценить репродуктивное здоровье женщин фертильного возраста Тюменской области, вставших на учет в женские консультации (ЖК) и иные лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) в связи с беременностью, а также риски, обусловленные увеличением частоты заболеваний, эндемичных для Западно-Сибирского региона.

**Материалы и методы.** При проведении исследования использовались данные федерального статистического наблюдения. Статистический анализ данных проводили с применением статистической программы Statistica (версия 13.0). Количественные признаки описаны абсолютными и относительными (процентами) показателями. Достоверным считается различие при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Несмотря на рост числа женщин репродуктивного возраста, показатели рождаемости снижаются как в Тюменской области, так и в Уральском федеральном округе, а также по России в целом. Пятилетняя динамика регистрируемых беременностей в Тюменской области коррелирует с динамикой рождаемости. Заболеваемость ВИЧ и гепатитом С среди беременных в течение пяти лет не превышает по каждой из приведенных нозологий 1% от числа поступивших под наблюдение ЖК и иных ЛПУ. При этом с 2018 г. значительно увеличилась частота внематочной беременности, ассоциированной с ВИЧ ( $p < 000,1$ ). Приведенные данные также свидетельствуют о повышенном риске самопроизвольного аборта у ВИЧ-инфицированных беременных ( $p < 000,1$ ). С 2016 по 2019 г. наблюдается устойчивый рост частоты внематочной беременности и самопроизвольного аборта у первобеременных. Ситуация несколько улучшилась в 2020 г. Обращает на себя внимание высокая доля медицинского аборта в регулировании рождаемости.

**Выводы.** Условно здоровыми можно признать только около трети вставших на учет беременных. Для Тюменской области и Западной Сибири в целом особую актуальность имеет увеличение частоты заболеваемости сахарным диабетом и высокая распространенность эндемических заболеваний – анемии и болезней эндокринной системы.

**Ключевые слова:** рождаемость, беременность, репродуктивные потери, невынашивание беременности, эндемичные заболевания

**Для цитирования:** Матейкович Е.А., Кукарская И.И., Легалова Т.В. Клинико-статистическая оценка репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста Тюменской области и риски невынашивания беременности в условиях Западной Сибири. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):198–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-198-204>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical and statistical assessment of the reproductive health of fertilized women in the Tyumen region and the risks of miscarriage in Western Siberia

Elena A. Mateykovich<sup>1,2</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, mat-maxim@yandex.ru

Irina I. Kukarskaya<sup>1,2</sup>, perinatal@med-to.ru

Tatyana V. Legalova<sup>2</sup>, perinatal@med-to.ru

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

<sup>2</sup> Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Loss of pregnancy remains an extremely acute public health problem today. Live birth accounts for only 30% of gestational outcomes, all other pregnancies that occur end in reproductive losses: 30% – implantation, 30% – postimplantation, 10% – spontaneous miscarriages. In conditions of declining birth rates, reducing reproductive losses is the most important element of the state's demographic policy.

**Aim.** To assess the reproductive health of women of fertile age in the Tyumen region, registered in antenatal clinics and other medical institutions in connection with pregnancy, as well as the risks associated with an increase in the frequency of diseases endemic for the West Siberian region.

**Materials and methods.** The study used data from federal statistical observation. Statistical analysis of the data was carried out using the statistical program Statistica (version 13.0). Quantitative features are described by absolute and relative (percent) indicators. The difference is considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Despite the increase in the number of women of reproductive age, fertility rates are declining both in the Tyumen region and in the Ural Federal District, as well as in Russia as a whole. The 5-year dynamics of registered pregnancies in the Tyumen region correlates with the dynamics of the birth rate. The incidence of HIV and hepatitis C among pregnant women for five years and for each of the given nosologies exceeds 1% of the number of patients admitted under the supervision of health care facilities. At the same time, since 2018, the incidence of ectopic pregnancy associated with HIV has significantly increased ( $p < 0.001$ ). These data also indicate an increased risk of spontaneous abortion in HIV-infected pregnant women ( $p < 0.001$ ). From 2016 to 2019, there has been a steady increase in the incidence of ectopic pregnancies and spontaneous abortion in primary pregnant women. The situation has improved somewhat in 2020. Noteworthy is the high share of medical abortion in birth control.

**Conclusions.** Despite the increase in the number of women of reproductive age, fertility rates are declining both in the Tyumen region and in the Ural Federal District, as well as in Russia as a whole. The 5-year dynamics of registered pregnancies in the Tyumen region correlates with the dynamics of the birth rate.

**Keywords:** birthrate, pregnancy, reproductive losses, miscarriage, endemic diseases

**For citation:** Mateykovich E.A., Kukarskaya I.I., Legalova T.V. Clinical and statistical assessment of the reproductive health of fertilized women in the Tyumen region and the risks of miscarriage in Western Siberia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):198–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-198-204>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Несмотря на колоссальные достижения акушерства, гинекологии и репродуктологии, проблема потери беременности остается крайне острой проблемой современного общественного здравоохранения. Живорождение составляет только 30% исходов гестации, все остальные наступившие беременности заканчиваются репродуктивными потерями: 30% имплантационными, 30% постимплантационными, 10% спонтанными выкидышами [1]. Преждевременные роды (ПР) – ведущая причина перинатальной смертности и инвалидизации, поскольку ежегодно погибают около 1,1 млн недоношенных детей из 15 млн рожденных в результате преждевременных родов [2].

Существенное снижение репродуктивного потенциала всех без исключения стран, включая развитые, происходит за счет невынашивания беременности (НБ), этиология которого до настоящего времени достоверно не установлена, как и недостаточно изучена роль, которую играют в его развитии соматические заболевания. К причинам НБ относят нарушения в системе гемостаза [3], прогестероновую недостаточность [4, 5], метаболические нарушения, ослабление дезинтоксикационной функции печени [6], воспалительные заболевания [7], вирусные инфекции [8], стремительное «омоложение» гинекологических заболеваний [9] при повышении среднего возраста беременных и особенно первобеременных в развитых странах [10, 11].

Вследствие широкого распространения вспомогательных репродуктивных технологий в развитых странах рас-

тет частота многоплодной беременности, при которой проблема невынашивания стоит особенно остро [12].

На частоту репродуктивных потерь также влияют эндемические факторы: заболевания щитовидной железы на фоне низкого потребления йода [13, 14], пониженный уровень гемоглобина в крови (анемия), обусловленная локальным дефицитом железа [15, 16], и др. В этой связи частота и риск-факторы НБ могут различаться между различными странами, регионами одной страны, расовыми и этническими группами, проживающими на одной территории [17]. Прогностические модели НБ и ПР, разработанные для одного региона, могут быть непригодны для других территорий с иными социально-экономическими и эколого-климатическими детерминантами [18].

Изложенное выше обуславливает актуальность цели исследования: провести комплексную оценку репродуктивного потенциала женского населения Тюменской области и проанализировать риск-факторы НБ в условиях Западно-Сибирского региона.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

При проведении исследования использовались данные федерального статистического наблюдения (форма №32, утвержденная приказом Росстата от 31.12.2020 №876; форма №13, утвержденная приказом Росстата от 31.12.2020 №864 с 2017 по 2020 г., Российский статистический ежегодник. М.; 2020; Статистический ежегодник: Стат. сб.

Тюменская область (кроме Ханты-Мансийского АО – Югры и Ямало-Ненецкого АО) в 2-х частях. Ч. I (1990–2016 гг.). Тюмень; 2017; Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Тюменской области по итогам деятельности за 2020 г. (департамент здравоохранения Тюменской области, ГАУ ТО «Медицинский информационно-аналитический центр» 2021)).

Статистический анализ данных проводили с применением статистической программы Statistica (версия 13.0). При распределении признака в выборке количественные значения представлены в виде средней арифметической (M). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках применяли г-критерий Стьюдента. Количественные признаки описаны абсолютными и относительными (процентами) показателями. Достоверным считается различие при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Численность населения Тюменской области (без Ханты-Мансийского АО – Югры и Ямало-Ненецкого АО) на 1 января 2021 г. составила 1 542 535 человек, в т. ч. численность сельского населения области – 497 224 человека (32,2%), численность городского населения – 1 045 311 человек (67,8%). За период с 2017 по 2020 г. численность населения области увеличилась на 43,8 тыс. человек. В 2020 г. произошла естественная убыль населения (20 человек).

В структуре населения Тюменской области численность женщин превосходит численность мужчин, причем соотношение мужчин и женщин остается стабильным в течение нескольких лет. При увеличении общей численности женщин увеличивается и численность женщин репродуктивного возраста (15–49 лет<sup>1</sup>), однако их доля в общем количестве женщин уменьшается.

В Тюменской области, как и в большинстве регионов Российской Федерации, на протяжении анализируемого периода зарегистрировано снижение показателя рождаемости. За 3 года коэффициент снизился на 10,9%. По предварительным данным, в 2020 г. в регионе родилось 18 753 младенца (в 2018 г. – 20 717 младенцев), умерло 18 773 человека, естественная убыль населения составила 20 человек.

Несмотря на рост числа женщин репродуктивного возраста, показатели рождаемости снижаются, причем в Тюменской области за три года снижение составило 1,5%, что выше показателей как по УрФО, так и по России в целом. Стимулировать рост рождаемости, помимо различных социальных программ, безусловно, могут и должны меры медицинского характера, в т. ч. сокращение числа неблагоприятных исходов наступивших беременностей.

В целом пятилетняя динамика регистрируемых беременностей в Тюменской области коррелирует с динамикой рождаемости. В 2020 г. количество поступивших для

<sup>1</sup> Репродуктивный возраст указан в соответствии с приказом Росстата от 30 декабря 2019 г. №828 «Об утверждении методики расчета показателя «Суммарный коэффициент рождаемости (число детей, рожденных одной женщиной на протяжении всего репродуктивного периода (15–49 лет), единиц».

● **Таблица 1.** Численность и состав населения Тюменской области, в т. ч. женщин репродуктивного возраста

● **Table 1.** Tyumen region population size and composition, including women of reproductive age

	2017	2018	2019
Все население, тыс. чел.	3 692,4	3 724,0	3 756,5
в т. ч. женщины, тыс. чел.	1 907,5	1 923,6	1 940,0
в процентах от общей численности	51,7	51,7	51,6
Женщины репродуктивного возраста, тыс. чел.	960,3	961,7	964,4
в процентах от общей численности женщин	50,3	50,0	49,7

● **Таблица 2.** Показатели рождаемости в РФ, Уральском федеральном округе, Тюменской области (2018–2020 гг.)

● **Table 2.** Childbirth figures in the Russian Federation, Ural Federal District, Tyumen region (2018–2020)

	Рождаемость на 1 000 населения		
	2018	2019	2020
Российская Федерация	10,9	10,1	9,8
Уральский федеральный округ	11,9	11,0	10,6
Тюменская область	13,7	12,8	12,2

наблюдения беременных в женские консультации (ЖК) и другие лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ), исключая обратившихся за направлением на аборт, снизилось по сравнению с 2016 г. на 20,8%. Ослабление репродуктивного потенциала региона также происходит за счет сохраняющейся частоты невынашивания беременности и медицинских аборт, высокого уровня заболеваемости ВИЧ и гепатитом С.

Так, заболеваемость ВИЧ и гепатитом С среди беременных остается на стабильном уровне в течение пяти лет и превышает по каждой из приведенных нозологий 1% от числа поступивших под наблюдение ЖК и иных ЛПУ. При этом с 2018 г. значительно увеличилась частота внематочной беременности, ассоциированной с ВИЧ ( $p < 0,001$ ). Приведенные данные также свидетельствуют о повышенном риске самопроизвольного аборта у ВИЧ-инфицированных беременных ( $p < 0,001$ ).

С 2016 по 2019 г. наблюдается устойчивый рост частоты внематочной беременности и самопроизвольного аборта у первобеременных. Ситуация несколько улучшилась в 2020 г., однако в совокупности эти данные, с учетом высокой доли медицинского аборта в регулировании рождаемости, в т. ч. у несовершеннолетних, позволяют утверждать о существенном негативном влиянии различных форм невынашивания беременности, в т. ч. внематочной беременности и самопроизвольного аборта, ассоциированного с ВИЧ, на ослабление репродуктивного потенциала региона.

Кроме того, прогностические модели риска невынашивания беременности должны строиться с учетом соматической заболеваемости беременных. Динамика такой заболеваемости представлена в *табл. 4*.

● **Таблица 3.** Контингент беременных и abortивные исходы беременности, заболеваемость ВИЧ и гепатитом С среди беременных (2016–2020 гг.)

● **Table 3.** Pregnant women cohort and abortive outcomes of pregnancy, prevalence of HIV and hepatitis C among pregnant women (2016–2020)

	2016	2017	2018	2019	2020
Поступило под наблюдение ЖК, иных ЛПУ, п	24 584	23 099	22 016	19 895	19 746
в т. ч. выявлен ВИЧ, п (%)	269 (1,1%)	300 (1,3%)	296 (1,3%)	301 (1,5%)	267 (1,4%)
в т. ч. выявлен гепатит С, п (%)	376 (1,5%)	322 (1,4%)	308 (1,4%)	269 (1,4%)	244 (1,2%)
Внематочная беременность, всего, п (% от поступивших под наблюдение)	674 (2,7%)	651 (2,8%)	619 (2,8%)	577 (2,9%)	540 (2,7%)
в т. ч. у первобеременных, п (%)	71 (10,5%)	69 (10,6%)	62 (10%)	121 (21%)	75 (13,9%)
в т. ч. ассоциированная с ВИЧ, п (%)	5 (0,7%)	4 (0,6%)	21 (3,4%)	12 (2,1%)	17 (3,1%)
Самопроизвольный аборт, всего, п (% от поступивших под наблюдение)	1 003 (4%)	1 005 (4,4%)	1 039 (4,7%)	1 225 (6,2%)	1 293 (6,5%)
в т. ч. у первобеременных, п (%)	113 (11,3%)	99 (9,9%)	133 (12,8%)	192 (15,7%)	176 (13,6%)
в т. ч. ассоциированный с ВИЧ, п (%)	37 (3,7%)	7 (0,7%)	23 (2,2%)	33 (2,7%)	26 (2%)
Медицинский аборт, всего, п (% от поступивших под наблюдение)	5 755 (23,4%)	5 494 (23,8%)	5 393 (24,5%)	5 043 (25,3%)	4 032 (20,4%)
в т. ч. у первобеременных, п (%)	195 (3,4%)	192 (3,5%)	160 (3%)	138 (2,7%)	152 (3,8%)
в т. ч. ассоциированный с ВИЧ, п (%)	162 (2,8%)	151 (2,7%)	223 (4,1%)	251 (5%)	177 (4,4%)

● **Таблица 4.** Заболевания, предшествовавшие или возникшие во время беременности

● **Table 4.** Diseases that are pre-existing or start during pregnancy

	2016	2017	2018	2019	2020
Всего заболеваний, п,	26 262	24 270	23 262	22 446	21 623
Число женщин, у которых зарегистрированы заболевания и патологические состояния, предшествовавшие или возникшие во время беременности, п (% от общего числа наблюдаемых беременных), из них:	15 540 (63,2%)	14 197 (61,5%)	13 493 (61,3%)	12 536 (63,0%)	12 753 (64,6%)
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, п (% от числа беременных с заболеваниями и патологическими состояниями)	750 (4,8%)	800 (5,6%)	845 (6,3%)	753 (6,0%)	766 (6,0%)
Венозные осложнения, п (% от числа беременных с заболеваниями и патологическими состояниями)	662 (4,3%)	587 (4,1%)	528 (3,9%)	575 (4,6%)	395 (3,1%)
Болезни мочеполовой системы, п (% от числа беременных с заболеваниями и патологическими состояниями)	1 273 (8,2%)	1 026 (7,2%)	879 (6,5%)	894 (7,1%)	836 (6,6%)
Сахарный диабет, п (% от числа беременных с заболеваниями и патологическими состояниями)	675 (4,3%)	616 (4,3%)	850 (6,3%)	892 (7,1%)	1 124 (8,9%)
Анемия, п (% от числа беременных с заболеваниями и патологическими состояниями)	5 857 (37,7%)	5 619 (39,6%)	4 534 (33,6%)	4 535 (43,4%)	4 526 (35,5%)
Болезни эндокринной системы, п (% от числа беременных с заболеваниями и патологическими состояниями)	1 346 (8,7%)	1 294 (9,1%)	1 546 (11,5%)	1 481 (11,8%)	1 353 (10,6%)
Болезни системы кровообращения, п (% от числа беременных с заболеваниями и патологическими состояниями)	326 (2,1%)	320 (2,3%)	346 (2,6%)	393 (3,1%)	414 (3,2%)

Как видно из приведенных данных (табл. 4), почти 2/3 вставших на учет беременных имеют различные заболевания и патологические состояния, причем с 2018 г. наблюдается тенденция к увеличению частоты заболеваемости регистрируемых беременных, главным образом, за счет сахарного диабета. Сохраняется и высокий уровень анемии, болезней эндокринной системы, обусловленный эндемичностью этих заболеваний для Западно-Сибирского региона в условиях дефицита железа и йода.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По имеющимся литературным данным, к основным причинам невынашивания беременности (НБ) относят иммунологические факторы (частота около 50%), инфекционные факторы (около 10%), аномалии кровоснабжения матки (около 8%), пороки развития матки (около 7%), генные и хромосомные нарушения (около 5%), истмико-цервикальную недостаточность (около 5%). При этом

второе место в структуре причин НБ прочно занимают эндокринные факторы, по вине которых неоднократно репродуктивными потерями завершается до 15% беременностей [19]. Приведенные данные по региону также позволяют увидеть взаимосвязь увеличения частоты болезней эндокринной системы и сахарного диабета с частотой самопроизвольного аборта, поскольку частота иных заболеваний, предшествующих или возникших во время беременности, является стабильной на протяжении ряда лет либо снижается. В этой связи мероприятия по планированию и ведению беременности требуют безусловного исполнения действующих протоколов (клинических рекомендаций) по диагностике и коррекции гликемических нарушений, субклинического гипотиреоза с учетом высокой распространенности этих нарушений в климатических и социально-экономических детерминантах Западно-Сибирского региона.

К интересным, перспективным направлениям научных исследований относится изучение влияния на сохранение и укрепление репродуктивного потенциала глобальных климатических изменений, которые достаточно ярко проявляются именно в Западной Сибири (повышение среднегодовой температуры воздуха, уменьшение количества осадков). Следствием таких природных явлений выступает выгорание лесов с выделением в атмосферу колоссального количества продуктов горения в дополнение к активному антропогенному воздействию на окружающую среду (более высокий, чем в целом по стране, уровень автомобилизации, повышенный суммарный углеродный след на фоне длительного периода отрицательной температуры воздуха). Доказано, что эти факторы оказывают крайне негативное влияние на иммунную систему человека [20, 21], а иммунологические факторы, как уже было показано, играют ведущую роль в патогенезе НБ [19, 22, 23].

Кроме того, предстоит оценить роль, которую играет в потере беременности коронавирусная инфекция (COVID-19). По данным департамента здравоохранения Тюменской области, за период с апреля 2020 г. по ноябрь 2021 г. самопроизвольный аборт зафиксирован у 102 пациенток с подтвержденной коронавирусной

инфекцией. Уже известно, что частота интенсивной терапии у беременных с COVID-19 на 50% выше, чем у неинфицированных женщин, а риск проведения искусственной вентиляции легких выше уже на 70% по сравнению с общей популяцией [24]. Указывается на непредсказуемость течения COVID-19, когда критическое состояние развивается на фоне стабильной клинической картины [25]. В этой связи крайне интересен анализ результатов лабораторных исследований у женщин с самопроизвольным абортom, ассоциированным с коронавирусной инфекцией, на предмет поиска эффективных путей профилактики критических в плане сохранения беременности осложнений.

## ВЫВОДЫ

В Тюменской области (юг, без автономных округов), как и в УРФО, и в России в целом, наблюдается динамика снижения рождаемости. В этой связи приобретают огромную актуальность инициативы президента РФ и национальные проекты, направленные на улучшение демографической ситуации, в т. ч. при помощи мер медицинского характера.

Частота репродуктивных потерь в регионе в срок с 12 до 22 нед. за прошедшие 5 лет увеличилась, однако по-прежнему остается значительно ниже среднестатистических данных, приведенных в литературе.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией является серьезной угрозой репродуктивному потенциалу региона, о чем свидетельствуют данные об увеличении частоты внематочной инфекции, ассоциированной с ВИЧ, и высокий риск самопроизвольного аборта у ВИЧ-инфицированных беременных.

Условно здоровыми можно признать только около трети вставших на учет беременных. Для Тюменской области особую актуальность имеет увеличение частоты заболеваемости сахарным диабетом и высокая распространенность эндемических заболеваний – анемии и болезней эндокринной системы.



Поступила / Received 29.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2021

Принята в печать / Accepted 16.12.2021

## Список литературы

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Дамирова К.Ф., Рамазанова Ф.У., Каушанская Л.В. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3 Прил.):74–82. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13910>.
2. Rysavy M.A., Li L., Bell E.F., Das A., Hintz S.R., Stoll B.J. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *New Engl J Med*. 2015;372(19):1801–1811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410689>.
3. Лебедева Е.И., Фадеева Н.И., Шашев Н.С., Корзникова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с невынашиванием беременности и тромбогенными факторами риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(6):39–45. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-6-39-45>.
4. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Кузнецов А.С., Чурганова А.А., Лебедев В.А., Богачева Н.А. и др. Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019;(2):148–156. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.148-156>.
5. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):74–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>.
6. Карпеев С.А., Балукоева Е.В., Карпеева Ю.С. Роль хронических заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы в генезе привычного невынашивания беременности. *Медицина: теория и практика*. 2018;3(1):36–37. Режим доступа: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/285>.
7. Лебедева О.П., Жукова И.О., Ивашова О.Н., Пахомов С.П., Чурносоев М.И. Роль рецепторов RIG-I, AIM2 и IFI16, распознающих вирусную ДНК и РНК, в патогенезе самопроизвольных выкидышей и неразвивающейся беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2018;(7):57–61. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.57-61>.
8. Тапильская Н.И., Обьедкова К.В., Крихели И.О., Цечоева Л.Ш., Глушаков Р.И. Персистирующая папилломавирусная инфекция в генезе

- репродуктивных потерь. Перспективы терапии. *Медицинский совет*. 2021;(3):8–17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-8-17>.
- Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Особенности течения беременности у женщин с миомой матки и гипергомоцистеинемией. *Медицинский совет*. 2020;(3):160–163. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-160-163>.
  - Матейкович Е.А. Качество оказания акушерско-гинекологической помощи и защита интересов врача в судебном разбирательстве. *Акушерство и гинекология*. 2018;(6):92–98. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.92-98>.
  - Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N-H., Weinberg C.R., Haberg C.E. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:l869. <http://doi.org/10.1136/bmj.l869>.
  - Баринов С.В., Белинина А.А., Колядо О.В., Молчанова И.В., Шкрет А.А., Степанов С.С. Прединдикторы невынашивания при многоплодной беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):144–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-144-150>.
  - Gietka-Czernel M., Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(3):266–275. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>.
  - 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 metaanalysis. *PLoS ONE*. 2021;12(4):e0175708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>.
  - Bezerra A.G.N., Leal V.S., Lira P.I.C., Oliveira J.S., Costa E.C., Menezes R.C.E. et al. Anemia and associated factors in women at reproductive age in a Brazilian Northeastern municipality. *Rev Bras Epidemiol*. 2018;21:e180001. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180001>.
  - Романов А.Ю., Солдатова Е.Е., Гаджиева А.Р., Кесова М.И. Профилактика железодефицитной анемии при беременности и лактации. *Медицинский совет*. 2020;(3):85–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-85-89>.
  - Яхьяева С.А., Абусueva З.А., Омарпашаева М.И., Хашаева Т.Х.-М., Меджидова А.М., Стефанян Н.А. и др. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза и факторы риска развития преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2020;26(22):132–135. <https://doi.org/10.17116/repro202026021132.18>.
  - Семенов Ю.А., Долгушина В.Ф., Москвичева М.Г., Чулков В.С. Оптимизация ведения беременных группы высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(1):54–60. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001154>.
  - Сидельникова В.М. *Привычная потеря беременности*. М.: Триада-X; 2005. 304 с.
  - Calina D., Docea A.O., Petrakis D., Egorov A.M., Ishmukhametov A.A., Gabibov A.G., et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):3–16. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>.
  - Bekkar B., Pacheco S., Basu R., DeNicola N. Association of Air Pollution and Heat Exposure With Preterm Birth, Low Birth Weight, and Stillbirth in the US: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e208243. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8243>.
  - Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности*. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 534 с.
  - Wang F., Jia W., Fan M., Shao X., Li Z., Liu Y. et al. Single-cell Immune Landscape of Human Recurrent Miscarriage. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2021;19(2):208–222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gpb.2020.11.002>.
  - Ellington S., Strid P., Tong V.T., Woodworth K., Galang R.R., Zambrano L.D. et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22 – June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):769–775. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>.
  - Vallejo V., Ilagan J.G. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020;136(1):52–55. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003950>.

## References

- Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Tulupova M.S., Damirova K.F., Ramazanova F.U., Kaushanskaya L.V. Progesteron: disputable issues of therapy and prevention of prematurity and preterm birth. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3 Suppl.):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13910>.
- Rysavy M.A., Li L., Bell E.F., Das A., Hintz S.R., Stoll B.J. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *New Engl J Med*. 2015;372(19):1801–1811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410689>.
- Lebedeva E.I., Fadeyeva N.I., Shashev N.S., Korznikova E.A. Preconception care of patients with miscarriage and thrombogenic risk factors. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(6):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-6-39-45>.
- Ignatko I.V., Strizhakov A.N., Kuznetsov A.S., Churganova A.A., Lebedev V.A., Bogacheva N.A. Use of micronized progesterone in the prevention and therapy of miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(2):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.148-156>.
- Polushkina E.S., Shmakov R.G. The role of dydrogesterone in habitual miscarriage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):74–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>.
- Karpeev S.A., Balukova E.V., Karpeeva Yu.S. The role of chronic diseases of the hepatopancreatobiliary system in the genesis of recurrent miscarriage. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(1):36–37. (In Russ.) Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/285>.
- Lebedeva O.P., Zhukova I.O., Ivashova O.N., Pakhomov S.P., Churnosov M.I. The role of RIG-I, AIM2 and IFI16 receptors for viral RNA and DNA in the pathogenesis of spontaneous and early missed miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(7):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.57-61>.
- Тарпильская Н.И., Обедкова К.В., Крикхели И.О., Тсехоева Л.С., Глушakov R.I. Persistent human papillomavirus infection in the genesis of reproductive losses. Prospects for therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):8–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-8-17>.
- Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu. Features of the content of homocysteine and thyroid hormones in pregnant women with uterine myoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):160–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-160-163>.
- Mateikovitch E.A. The quality of obstetric and gynecologic care and the protection of a physician's interests in judicial proceedings. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(6):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.92-98>.
- Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N-H., Weinberg C.R., Haberg C.E. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:l869. <http://doi.org/10.1136/bmj.l869>.
- Barinov S.V., Belinina A.A., Koliado O.V., Molchanova I.V., Shkret A.A., Stepanov S.S. The predictors of preterm labour in patients with multiple pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-144-150>.
- Gietka-Czernel M., Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(3):266–275. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>.
- 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 metaanalysis. *PLoS ONE*. 2021;12(4):e0175708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>.
- Bezerra A.G.N., Leal V.S., Lira P.I.C., Oliveira J.S., Costa E.C., Menezes R.C.E. et al. Anemia and associated factors in women at reproductive age in a Brazilian Northeastern municipality. *Rev Bras Epidemiol*. 2018;21:e180001. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180001>.
- Romanov A.Yu., Soldatova E.E., Gadzhieva A.R., Kesova M.I. Prevention of iron deficiency anemia in pregnancy and lactation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):85–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-85-89>.
- Yakhyayeva S.A., Abusueva Z.A., Omarpashayeva M.I., Khashayeva T.Kh.-M., Medzhidova A.M., Stefanjan N.A., et al. Features of obstetric and gynecological history and risk factors in preterm labor. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):132–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202026021132>.
- Semenov Iu.A., Dolgushina V.F., Moskvicheva M.G., Chulkov V.S. Optimization of the management of pregnant women at high risk of miscarriage and premature birth. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(1):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001154>.
- Sidelnikova V.M. *Recurrent Pregnancy Loss*. Moscow: Triada-X; 2005. 304 p. (In Russ.)
- Calina D., Docea A.O., Petrakis D., Egorov A.M., Ishmukhametov A.A., Gabibov A.G., et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):3–16. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>.
- Bekkar B., Pacheco S., Basu R., DeNicola N. Association of Air Pollution and Heat Exposure With Preterm Birth, Low Birth Weight, and Stillbirth

- in the US: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e208243. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8243>.
22. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage*. Moscow: Medical Information Agency; 2011. 534 p. (In Russ.)
23. Wang F., Jia W., Fan M., Shao X., Li Z., Liu Y. et al. Single-cell Immune Landscape of Human Recurrent Miscarriage. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2021;19(2):208–222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gpb.2020.11.002>.
24. Ellington S., Strid P., Tong V.T., Woodworth K., Galang R.R., Zambrano L.D. et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22 – June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):769–775. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>.
25. Vallejo V., Ilagan J.G. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020;136(1):52–55. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003950>.

### Информация об авторах:

**Матейкович Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; [mat-maxim@yandex.ru](mailto:mat-maxim@yandex.ru)

**Кукарская Ирина Ивановна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; главный врач, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; [perinatal@med-to.ru](mailto:perinatal@med-to.ru)

**Легалова Татьяна Владимировна**, к.м.н., заместитель главного врача, Перинатальный центр; 625002, Россия, ул. Даудельная, д. 1; [perinatal@med-to.ru](mailto:perinatal@med-to.ru)

### Information about the authors:

**Elena A. Mateykovich**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; [mat-maxim@yandex.ru](mailto:mat-maxim@yandex.ru)

**Irina I. Kukarskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Chief Medical Officer, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; [perinatal@med-to.ru](mailto:perinatal@med-to.ru)

**Tatyana V. Legalova**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; [perinatal@med-to.ru](mailto:perinatal@med-to.ru)

## Рациональное питание предотвратит аллергические заболевания

### Balanced diet to prevent allergic diseases

Высокая распространенность аллергических заболеваний, в основе которых лежит пищевая аллергия, – один из серьезнейших вызовов современности. По данным Всемирной организации здравоохранения, проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 2,5% жителей Земли, причем наиболее значима эта проблема у детского населения. Симптомы пищевой аллергии в анамнезе отмечаются у 17,3% детей<sup>1</sup>. Как проявляется заболевание, каковы факторы риска, в чем заключаются основные принципы диетотерапии и как правильно выбрать питание для ребенка – эти и другие вопросы были подробно обсуждены в ходе симпозиума «Аллергические заболевания у детей в реальной клинической практике педиатра», состоявшегося 21 октября при поддержке компании «Прогресс».



**Петр Валентинович Шумилов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Открыл симпозиум **профессор Петр Валентинович Шумилов**, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, выступивший с докладом на тему «Гастроэнтерологические проявления пищевой аллергии у детей, актуальные вопросы». Он сообщил, что прогредиентный рост проявлений пищевой аллергии (ПА) в последние 2 десятилетия стремится к 10%, прежде всего в развитых странах. Особо сложная ситуация наблюдается в детской популяции. По данным итальянских исследователей, которые можно экстраполировать и на нашу страну, в последние годы, помимо роста заболеваемости в целом, увеличивается частота развития ПА у детей школьного возраста, возрастает распространенность тяжелых форм и количество случаев инвалидизации.

Как известно, по мере развития иммунной системы у ребенка формируется оральная толерантность, в первую очередь к важным для жизнеобеспечения растворимым антигенам пищи, к антигенам облигатной микрофлоры. Порядка 85% детей к 3-летнему возрасту формируют толерантность к белку коровьего молока (БКМ), 80% – к белкам яйца. От 70 до 90% детей, имевших проявления ПА в виде атопического дерматита, выздоравливают к 3-летнему возрасту. Однако примерно у 10% детей толерантность к пищевым антигенам не формируется,

а к ПА присоединяется бытовая, пыльцевая сенсibilизация. Чаще всего это происходит с детьми, имеющимиотягощенный семейный анамнез по атопии. Именно они в первую очередь реализуют атопический марш – серьезную проблему, которую приходится решать врачам-аллергологам и иммунологам.

Среди клинических проявлений ПА у детей преобладают кожные: атопический дерматит, экзема, эритематозная сыпь, крапивница, отек Квинке. С ними сталкиваются в 80% случаев развития ПА. На втором месте (60%) находятся гастроэнтерологические проявления, такие как тошнота, рвота, диарея, боли в животе, кровь в стуле, оральный зуд; на третьем месте (30%) – респираторные: бронхит, астма, свистящее дыхание, риноконъюнктивит, аллергический кашель, стридор. Кроме того, может возникнуть такая системная реакция, как анафилактический шок.

Гастроэнтерологические проявления ПА достаточно разнообразны и зависят от возраста пациента, дозы аллергена, локализации поражения и его глубины.

Говоря о возрастных особенностях гастроинтестинальных проявлений аллергии, **профессор П.В. Шумилов** отметил, что если в раннем детском возрасте ПА обнаруживается себя срыгиванием, метеоризмом, коликами, кровью в стуле, неустойчивым стулом и симптомом мальабсорбции, то у детей старшего возраста болезнь «прячется» за эзофагитом, рефлюксом, синдромом раздраженного кишечника, колитом и энтероколитом. У детей до 3 лет чаще всего наблюдается сочетание гастроинтестинальных проявлений с кожными. Изолированная гастроинтестинальная форма не превышает 10%. В более старшем возрасте гастроинтестинальная форма ПА уходит на второй план и почти всегда сопровождается поражением кожи.

Также отмечено, что у детей до 3 лет преимущественно (более 50%) выявляется ПА, непосредственная иммуноглобулинами класса E (IgE), и, как следствие, риск

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Пищевая аллергия у детей. 2021.

анафилактических реакций оценивается как низкий. По мере взросления детей увеличивается доля IgE-опосредованных реакций, связанных с более высоким риском анафилактического шока, с более сильным клиническим проявлением аллергии и с более широким спектром аллергенов. Если у детей раннего возраста в большинстве случаев ПА вызывают животные аллергены, в первую очередь БКМ, то в старшем возрасте ПА чаще всего обусловлена потреблением растительной пищи и морепродуктов.

Что касается диагностики ПА, то она включает сбор анамнеза; кожные пробы (прик-тест, аппликационные и скарификационные пробы); определение специфических IgE радиоиммунологическим (RAST) или иммуноферментным (ELISA) методами; диетодиагностику, а также пищевые провокационные тесты: открытые, простые слепые, двойные слепые, плацебо-контролируемые (т. н. «золотой стандарт»).

Остановившись на тактике ведения больных детей с аллергией к БКМ, **профессор П.В. Шумилов** отметил, что уже при подозрении на болезнь, независимо от результатов лабораторных тестов, необходима безмолочная диета. При наступлении улучшения в течение 4–6 дней потребуются индивидуальный подбор диетотерапии. При отсутствии улучшения следует провести дополнительное обследование.

Эксперт подчеркнул, что в диетотерапии используются только смеси на основе аминокислот и глубоких гидролизатов коровьего молока, частичные гидролизаты показаны здоровым детям. Он также назвал основные принципы диетотерапии:

- применение заменителей грудного молока с доказанной гипоаллергенностью (глубокие гидролизаты, аминокислотные смеси) на весь период приема молочных продуктов до формирования оральной толерантности, поскольку ребенку и его иммунной системе сначала нужно созреть;
- использование ограниченного набора продуктов прикорма (безмолочные, монокомпонентные) с целью профилактики перекрестной аллергии;
- сбалансированный рацион по калоражу и основным питательным веществам;
- обязательное ведение пищевого дневника родителями;
- поэтапное расширение рациона питания (т. н. «молочная лестница») с 1,5–2 лет;
- лечебные гипоаллергенные смеси должны быть сбалансированы по возрастным потребностям в основных питательных веществах и калорийности. Они не должны нарушать темпы физического и нервно-психического развития. Данные продукты могут использоваться так долго, как это необходимо.

**Профессор П.В. Шумилов** подробно остановился на вопросе введения прикорма – злакового, овощного, мясного

и фруктового. Он подчеркнул, что важно вводить новый продукт на фоне естественного вскармливания, учитывая защитные факторы грудного молока.

Злаковый прикорм – instantные безмолочные каши, имеющие высокое содержание витаминов и микроэлементов. Количество последних гораздо выше, чем в желтке, который мамы зачастую стремятся дать ребенку. Примером злакового прикорма являются сухие безмолочные гипоаллергенные каши «ФрутоНяня», обогащенные 12 витаминами, железом, цинком, йодом и пробиотиком инулином. В качестве овощного прикорма данной марки применяют овощные гипоаллергенные пюре; в качестве мясного прикорма (важный источник железа, цинка, марганца и др.) – мясные монокомпонентные пюре; в качестве фруктового прикорма – фруктовые монокомпонентные пюре «ФрутоНяня». По словам **профессора П.В. Шумилова**, все эти продукты прошли клинические исследования в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, в ходе которых доказали свою гипоаллергенность.

Таким образом, благодаря своевременному введению правильно подобранных продуктов прикорма, ребенок получает все необходимое для здорового роста до формирования иммунологической толерантности. Позже, советуется профессор, можно поэтапно вводить в рацион печенье, кексы с добавлением молока, творог, сыры и йогурты. Каждый следующий этап следует начинать с 1/4–1/2 порции продукта и постепенно увеличивать до целой порции под контролем переносимости. Затем можно попытаться перевести ребенка на мороженое и цельное молоко. Однако при развитии атопического дерматита и проявлениях гастроинтестинальной формы следует назначить терапию, включающую элиминационную диету, применение оральных форм кромогликата натрия, H1-антагонистов 2-го поколения, ингибиторов рецептора лейкотриена D4, глюкокортикостероидов и т. д. Но это уже удел тяжело болеющих детей и детей старшего возраста.





**Александр Николаевич Пампура**, д.м.н., профессор, руководитель отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Тему продолжил **профессор Александр Николаевич Пампура**, руководитель отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, в докладе «Аллергические заболевания у детей раннего возраста». Он затронул три основных вопроса: сенсibilизация к пищевым аллергенам; факторы, которые определяют пищевую аллергию; введение и выбор продуктов прикорма. **Профессор А.Н. Пампура** отметил, что нельзя ставить знак равенства между сенсibilизацией и ПА, это заблуждение. Сенсibilизация представляет собой повышенную чувствительность к определенному аллергену/виду аллергенов. Чем выше уровень специфических IgE (sIgE) к любому аллергену, тем больше вероятность, что ребенок будет на него реагировать. Сенсibilизация к пищевым аллергенам может происходить внутриутробно, во время естественного вскармливания, при непосредственном потреблении продуктов (прикорм), а также трансдермально.

Различают 2 вида сенсibilизации – клинически значимую (аллергию) и латентную. Для клинически значимой сенсibilизации характерно наличие клинических проявлений, соответствующих выявленной сенсibilизации. Например, у ребенка, имеющего антитела IgE к молоку, появляются симптомы пищевой аллергии после употребления молочных продуктов. Однако у некоторых детей они могут и не появиться, несмотря на IgE. Таким детям, наоборот, нужно употреблять молоко для формирования толерантности к нему.

В данном случае речь идет уже о латентной сенсibilизации, не сопровождающейся клиническими проявлениями. Это состояние встречается примерно у 20–40%

населения. Главная задача аллерголога – отличить латентную сенсibilизацию от клинически значимой.

Клинические проявления сенсibilизации могут быть обусловлены целым рядом факторов:

- типом сенсibilизации (IgE- и не-IgE-опосредованная),
- шоковым органом (органы дыхания, кишечник, кожа и др.) и свойствами аллергена,
- возрастом ребенка (у малышей любые уровни IgE уже могут быть клинически значимыми),
- индивидуальными особенностями ребенка,
- концентрацией sIgE к релевантному аллергену (в коровьем молоке – к молекулам казеина, лактальбумина, лактоглобулина и других белков, а также к частицам данных молекул – эпитопам).

От того, какие именно аллергены вызывают сенсibilизацию, зависит вид аллергической реакции. Например, в одном случае это будет анафилаксия, а в другом – атопический дерматит.

Имеет значение и воздействие дополнительных факторов. К примеру, у ребенка появляются аллергические реакции на гречку в случае приема пищи сразу после физической активности (бега), тогда как в другой ситуации он употребляет ее без последствий.

**Профессор А.Н. Пампура** также затронул вопрос алергодиагностики у детей раннего возраста, выделив сразу несколько ее особенностей. Одна из них заключается в том, что результаты тестов, проведенных у ребенка при достижении им полугода и года, могут заметно различаться из-за изменений, которые происходят в данный период роста, поэтому чем позже будет сделано обследование, тем оно информативнее. Сначала ребенку нужно назначить диету, а потом уже проводить алерготестирование, – считает он. Другая особенность – сложность определения спектра тестируемых аллергенов. Поэтому в первый год жизни ребенка целесообразно исследовать только значимые продукты – те, которые ему собираются вводить в рацион, или те, что уже введены.

Алергодиагностику детей раннего возраста также отличает трудность интерпретации кожных проб; значимость даже низкого уровня выявленного sIgE; необходимость использовать только стандартизованные и высоко-



чувствительные аллерготесты (определение селективных IgE по технологии ImmunoCap).

Сейчас известны практически все основные продукты, являющиеся аллергенами, – подчеркнул **профессор А.Н. Пампура**. Специалисты могут выделять различные аллергенные молекулы и определять концентрацию IgE к этим молекулам. В то же время отсутствие sIgE не всегда является критерием того, что ребенок будет переносить продукт. Зачастую из его рациона необоснованно удаляют какой-то продукт (который он нормально переносил), а через несколько лет снова возвращают. Такие действия связаны с определенным риском, поскольку длительная элиминация может привести к IgE-опосредованной сенсибилизации, к возникновению тяжелых аллергических реакций.

По словам профессора, перед тем как ввести продукт в рацион ребенка, врач должен оценить динамику IgE и уровень sIgE к определенным молекулам (например, аллергенам казеина). Но самая главная задача клинициста, в т. ч. позволяющая опосредованно расширить его возможности, – оценить наличие у пациента иных нозологий, а также сенсибилизацию к другим аллергенам.

Профессор также затронул такой важный вопрос, как введение пищевых продуктов в рацион ребенка в домашних условиях. Прежде всего, он перечислил ситуации, при которых оно запрещено:

- ранее отмечались симптомы аллергии на коровье молоко, оказавшие значительное негативное влияние на дыхание (кашель, хрипы, стридор, ощущение удушья или отек горла), ЖКТ (сильная рвота или диарея) или кровообращение (обморок, слабость или шок);
- были выявлены тяжелые реакции на следовые количества аллергена (дети до 1 года);
- регулярно проводится профилактическое лечение бронхиальной астмы (БА) ингаляторами и/или БА плохо контролируется;
- имеется множественная пищевая аллергия;
- родители не готовы придерживаться протокола;
- с момента постановки диагноза не произошло значительного уменьшения уровня sIgE;
- выявлены высокие уровни sIgE без истории предшествующего воздействия молока (например, исключительно грудное вскармливание или ввод высокогидролизных/аминокислотных смесей).

При отсутствии перечисленных ограничений в рацион ребенка последовательно могут вводиться отдельные продукты. Их выбор и последовательность ввода зависят от состояния здоровья, нутритивного статуса ребенка и функционального состояния его пищеварительной системы. В питании детей первого года жизни целесообразно использовать продукты прикорма промышленного производства, которые соответствуют строгим гигиеническим требованиям к показателям безопасности, имеют гарантированный химический состав, в т. ч. витаминный, независимо от сезона, а также необходимую степень измельчения. При назначении прикорма здоровому ребенку следует придерживаться следующих правил:

- введение каждого нового продукта начинать с небольшого количества, постепенно (за 5–7 дней) увеличивая



до необходимого объема и внимательно наблюдая за переносимостью;

- новый продукт давать в первой половине дня для того, чтобы отметить возможную реакцию на его введение;
- прикорм давать с ложки, до кормления грудью или детской молочной смесью;
- новые продукты не вводить, если ребенок болен, а также в период проведения профилактических прививок;
- в возрасте 9–10 мес. гомогенизированные и пюреобразные продукты заменить на мелкоизмельченные.

И конечно, большое значение имеет порядок введения прикорма здоровым детям. В качестве первого прикорма (монокомпонентного) рекомендуется овощное пюре или каша. К овощному пюре добавляется растительное масло, к каше – сливочное. В первом полугодии жизни ребенку можно назначить и фруктовое пюре при более раннем введении прикорма (в 4–4,5 мес.). В 6 мес. дети могут получать несколько видов овощей и каш, а также мясное пюре. С 7 мес. в их питание добавляется желток, а с 8 мес. – пюре из рыбы, которое следует давать 2 раза в неделю вместо мясного блюда. После введения всех основных видов прикорма ребенок может получать соки. Что касается неадаптированных кисломолочных напитков, таких как кефир, йогурт и биолакт, то они назначаются ребенку не ранее достижения им 8-месячного возраста в объеме не более 200 мл. С 8 мес. жизни в рацион вводится детский творог в количестве не более 50 г/сут. По показаниям (недостаточность питания) творог может быть назначен с 6-месячного возраста.

Профессор подчеркнул, что, с точки зрения аллергологов, вводить прикорм оптимально с 4–6 мес., начиная с продуктов, которые полезны для ребенка по питательным свойствам и согласуются с культурными традициями. Если ребенок переносит продукт, то нужно давать его регулярно. Примером прикорма могут служить гипоаллергенные продукты марки «ФрутоНяня», в частности пюре из капусты брокколи; пюре натуральное из цветной капусты; пюре натуральное из кабачков; каша (гречневая и рисовая), безмолочная, быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста; пюре из мяса индейки и пюре из мяса кроликов.



**Мария Игоревна Дубровская,**  
профессор кафедры госпитальной  
педиатрии им. академика  
В.А. Таболина РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова

Большой интерес аудитории также вызвал доклад **Марии Игоревны Дубровской**, профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, на тему «Дифференциально-диагностический алгоритм при аллергических и воспалительных заболеваниях ЖКТ у детей». Эксперт сообщила о сложностях, возникающих в связи с постановкой диагноза у детей раннего возраста при наличии симптомов, указывающих на поражение пищеварительной системы, которые могут встречаться как при ВЗК с ранним началом, так и при поливалентной ПА кожно-интестинальной формы у ребенка с отягощенным анамнезом по атопии. В любом случае с целью дифференциальной диагностики у неясных пациентов показано проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии с биопсией.

По словам **профессора М.И. Дубровской**, неоформленный стул, бледность кожи и слизистых, скрытая или видимая кровь в стуле, боль в животе и другие симптомы ВЗК могут встречаться и при поливалентной ПА, аллергии к БКМ, анальной трещине на фоне запора, функциональных нарушениях ЖКТ, в частности при синдроме раздраженного кишечника и аллергических реакциях на прием лекарственных средств. Если, например, у ребенка в возрасте 0–6 мес. наблюдается диарея или неустойчивый стул, то с большей долей вероятности это проявление лактазной недостаточности, ПА, нарушений моторики ЖКТ и, возможно, инфекции. С такой же большей долей вероятности во втором полугодии жизни ребенка причиной данных нарушений могут стать ПА, дисахаридазная недостаточность, дебют целиакии, дискинезия 12-перстной кишки, инфекции. Когда диарея или неустойчивый стул наблюдаются у ребенка после 1 года, дифференциальная диагностика предполагает исключение ПА, целиакии, дисахаридазной недостаточности, дискинезии ЖКТ, а у ребенка после 4 лет – синдрома раздраженной кишки с диареей, постинфекционного синдрома раздраженной кишки с дисахаридазной недостаточностью, инфекций.

Профессор рассказала еще об одном типичном клиническом случае двухмесячного ребенка с жалобами родителей на неоформленный стул с прожилками крови, возникновение которого совпало по времени с течением у отца ротавирусной инфекции. Ребенок находился на грудном вскармливании, мать диету не соблюдала, употребляла молоко и мягкий сыр в больших количе-

ствах. Семейный анамнез по обеим линиям был отягощен атопией, и у ребенка с рождения отмечались проявления атопического дерматита. Родители настаивали на ректосигмоскопии, поскольку считали, что у ребенка дебют ВЗК, несмотря на осмотр инфекциониста и соответствующие анализы. По результатам эндоскопического исследования был диагностирован недифференцированный колит. Рекомендации включали исключение белка коровьего молока и 6-месячный курс приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Изучив этот случай, врачи удостоверились, что триггером развития диарейного синдрома явилась ротавирусная инфекция на фоне ПА, вызванной избыточным потреблением белка коровьего молока.

Другой симптом – боли в животе, которые могут возникать как при ВЗК, так и при поливалентной ПА. На первом месяце жизни ребенка боли в животе чаще всего связаны с младенческими коликами, ПА, лактазной недостаточностью, аномалиями ЖКТ, течением кишечной инфекции (особенно вызванной условно-патогенной микрофлорой). В более старшем возрасте чаще всего боли в животе вызывает дисахаридазная недостаточность, также причинами абдоминалгий могут быть пищевая аллергия, запоры, СРК и ВЗК.

Если рассматривать еще один симптом тревоги – кровь в стуле, то он может быть проявлением как пищевой аллергии (непереносимость БКМ, перекрестная аллергия), запора, анальной трещины, ювенильного полипа, так и ВЗК. Был рассмотрен клинический пример течения ВЗК с ранним началом у ребенка 6,6 лет, который наблюдался с раннего возраста с жалобами на боли в животе, железодефицитную анемию. Также профессор оценила диагностическую значимость анализа кала на кальпротектин, проводимого у детей с ПА, ВЗК и кишечными инфекциями. В завершении своего выступления **профессор М.И. Дубровская** рассказала о современных продуктах питания, показанных как здоровым детям, так и детям с нарушениями ЖКТ и ПА. В частности, врачи рекомендуют продукты прикорма марки «ФрутоНяня» – каши, пюре, паштеты и готовые блюда, изготовленные из высококачественного сырья.

Эксперт отметила, что для первого знакомства ребенка с рыбой (начиная с 8-месячного возраста) подходят рыбные монокомпонентные пюре «ФрутоНяня». Что касается растительно-рыбных пюре, то они расширяют рацион питания ребенка и знакомят его с новыми вкусами. Наличие отдельных кусочков в готовых блюдах «ФрутоНяня» позволяет развить и закрепить навыки жевания. Кстати, по мнению профессора, все эти продукты могут употреблять не только маленькие дети, но и школьники в качестве перекуса.



Подготовила Юлия Чередниченко

# Дифференцированный подход к назначению препаратов декспантенола в практике педиатра

И.Н. Захарова<sup>1</sup>✉, zakharova-rmapo@yandex.ru, Т.М. Творогова<sup>1</sup>, И.В. Бережная<sup>1</sup>, И.И. Пшеничникова<sup>1</sup>, Ю.А. Дмитриева<sup>1</sup>, А.Н. Цуцаева<sup>2</sup>, Е.Б. Мачнева<sup>3</sup>, А.Е. Юдина<sup>4</sup>, В.В. Пупыкина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

<sup>4</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

## Резюме

В статье приведены сведения об особенностях строения, развития кожи ребенка и о дифференцированном подходе к назначению препаратов декспантенола, применяемых для профилактики и комплексного лечения заболеваний кожи у детей раннего возраста. Регулярное применение несмываемых косметических продуктов, в т. ч. кремов и лосьонов для тела, очень широко распространено среди детей в возрасте 0–4 лет. Однако в большинстве случаев рекомендации по применению топических лекарственных средств и (или) косметических средств по уходу за детской кожей основаны не на научных доказательствах, а на здравом смысле, мнениях экспертов, рекламе, личных предпочтениях родителей, фармацевтов, дерматологов и (или) педиатров. Например, детские присыпки имеют недостаточные адсорбирующие свойства, а после впитывания влаги фактически превращаются в мочевые компрессы, усугубляющие повреждение эпидермиса. Крахмалсодержащие присыпки после набухания – превосходная среда для роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Отмечено, что только правильный уход за кожей детей раннего возраста позволяет сохранить ее целостность и функциональное состояние. Особое внимание уделено препаратам на основе декспантенола в виде крема и мази, которые соответствуют всем критериям, предъявляемым к топическим средствам, эффективно защищают кожу от раздражителей, способствуют ее заживлению и восстановлению, увеличивают эластичность, упругость, оказывают противовоспалительное действие и могут применяться для профилактики и лечения заболеваний кожи детей раннего возраста, а также в качестве средств базисного ухода. Их эффективность неоднократно подтверждена в рамках многочисленных отечественных и зарубежных рандомизированных контролируемых исследований в популяциях новорожденных различного гестационного возраста, что явилось научным обоснованием для их широкого применения в реальной практике педиатров, дерматологов и аллергологов.

**Ключевые слова:** кожа, анатомия, строение, новорожденные, уход, декспантенол

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Творогова Т.М., Бережная И.В., Пшеничникова И.И., Дмитриева Ю.А., Цуцаева А.Н., Мачнева Е.Б., Юдина А.Е., Пупыкина В.В. Дифференцированный подход к назначению препаратов декспантенола в практике педиатра. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):212–223. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-212-223>.

**Благодарности.** Статья опубликована при спонсорской поддержке компании АО «БАЙЕР».

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Differentiated approach to the prescription of dexpanthenol drugs in the practice of a pediatrician

Irina N. Zakharova<sup>1</sup>✉, zakharova-rmapo@yandex.ru, Tatyana M. Tvorogova<sup>1</sup>, Irina V. Berezhnaya<sup>1</sup>, Irina I. Pshenichnikova<sup>1</sup>, Yulia A. Dmitrieva<sup>1</sup>, Anna N. Tsutsaeva<sup>2</sup>, Elena B. Machneva<sup>3</sup>, Anastasia E. Yudina<sup>4</sup>, Viktoria V. Pupykina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, BARRIKADNAYA St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 19571, Russia

<sup>4</sup> Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

## Abstract

The article provides information about the features of the structure, development and differentiated approach to the appointment of dexpanthenol preparations used for the prevention and complex treatment of skin diseases in children of wounded age. Regular use of leave-on cosmetic products including body creams and lotions is very high among children aged 0–4 years. However, in most cases, recommendations for the use of topical baby skin care medicinal products and/or cosmetic products are based not on scientific evidence, but on common sense, expert opinions, advertising, personal preferences of parents, pharmacists, dermatologists and/or pediatricians. For example, adsorbing properties of baby powders are insufficient, and after absorbing moisture, they actually turn to “urine compresses” that aggravate the epidermis injury. After swelling, the starch-containing powders represent an excellent growth

media for pathogenic and opportunistic microflora. It is noted that only proper skin care for young children allows you to preserve its integrity and functional state. Special attention is paid to the preparations of the Bepanten® series in the form of cream and ointment, which meet all the criteria for topical products, and can be used for the prevention and treatment of skin diseases in young children, effectively protecting the skin from irritants, promoting its healing and recovery, having an anti-inflammatory effect, increasing its elasticity, elasticity and are recommended for use as a means of basic care. Their effectiveness has been repeatedly confirmed in the numerous domestic and foreign randomized controlled studies in new-born populations at different gestational ages, which provided the scientific justification for their common use in the 'real-life' practice of pediatricians, dermatologists and allergists.

**Keywords:** skin, anatomy, structure, newborns, care, dexpanthenol

**For citation:** Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Berezhnaya I.V., Pshenichnikova I.I., Dmitrieva Yu.A., Tsutsaeva A.N., Machneva E.B., Yudina A.E., Pupykina V.V. Differentiated approach to the prescription of dexpanthenol drugs in the practice of a pediatrician. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):212–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-212-223>.

**Acknowledgments.** The article was published with the sponsorship of BAYER JSC.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается высокая распространенность заболеваний кожи у детей раннего возраста. Разработка рациональных подходов к профилактике и лечению таких заболеваний является актуальной проблемой в практической деятельности врача-педиатра. При этом необходимо учитывать, что кожа является самым крупным, постоянно самообновляющимся, сложным и полифункциональным органом человека, и только правильный уход за кожей детей раннего возраста может позволить сохранить ее целостность и функциональное состояние. Кожа, покрывая поверхность тела человека, выполняет ряд важных функций, таких как терморегуляция, сенсорное восприятие, участие в газообмене, поддержание водно-электролитного баланса, иммунологическая и физическая защита от патогенных микроорганизмов и защита от влияния вредных факторов внешней среды [1].

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КОЖИ

Кожа состоит из трех слоев: эпидермиса, дермы, подкожной клетчатки или гиподермы.

*Эпидермис* представляет собой многослойный плоский ороговевающий эпителий, в котором непрерывно происходят процессы кератинизации и обновления клеток. Клетки эпидермиса кератиноциты выполняют ряд важных функций: продукцию структурных белков (кератин, филаггрин, лорикрин, инволюкрин и др.), формирование и секрецию липидов рогового слоя эпидермиса, продукцию цитокинов и других биологически активных веществ, а также формирование кератиновых тонофиламентов и кератиносом [2].

*Базальная мембрана* является границей между эпидермисом и дермой, состоит из светлой и плотной пластинки и содержит коллаген IV, ламинин-5 (якорный филамент, идущий от полудесмосом через светлую пластинку до плотной пластинки) и коллаген VII, который является важным компонентом якорных фибрилл [3].

*Дерма* – основная анатомическая составляющая кожи, которая включает два слоя: сосочковый, состоящий из рыхлой волокнистой соединительной ткани, и сетча-

тый, образованный плотной неоформленной соединительной тканью, которая обеспечивает прочность кожного покрова и имеет глубину 1–4 мм [4]. Дерма обладает высокой васкуляризацией и снабжена сетью лимфатических сосудов, в ней находятся потовые и сальные железы, а также волосные фолликулы. Состоит она из коллагена и эластина, который занимает небольшую часть.

Базальная пластинка состоит из внеклеточного матрикса и белков интегрин и ламинина. Клеточный состав представлен фибробластами, фиброцитами, гистиоцитами, лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами. Эти структуры объединены аморфным межклеточным веществом, которое содержит воду, минеральные вещества, комплекс гликозаминогликанов и гликопротеинов [3, 5, 6].

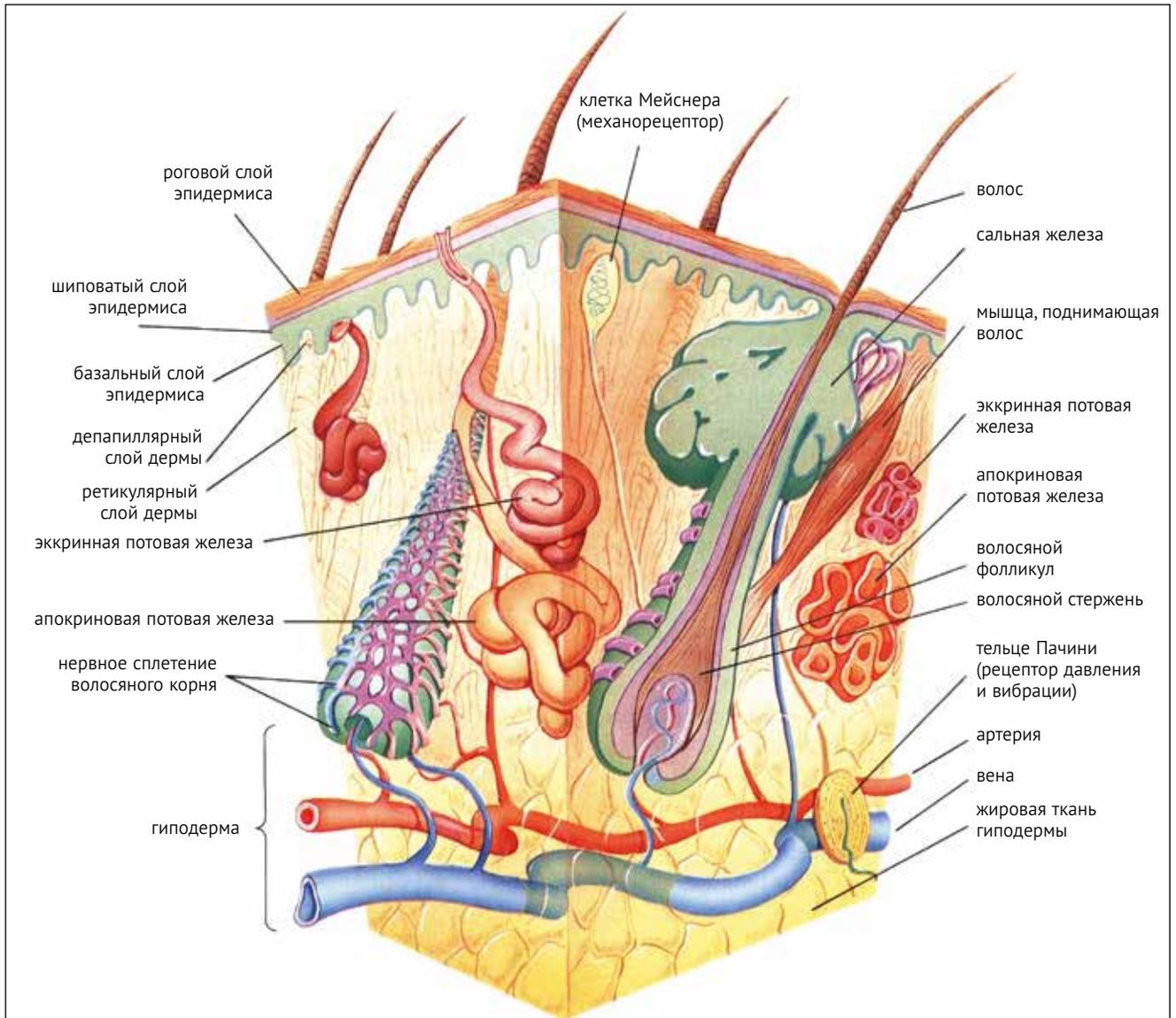
*Подкожная жировая клетчатка или гиподерма* представлена рыхлой соединительной тканью, пучки которой переплетаются и образуют крупнопетлистую сеть. Гиподерма обеспечивает защиту от механических ударов, изолирует тело от внешнего тепла и холода, активна в общем энергетическом обмене и накоплении. В ней находится жировая ткань в виде жировых долек, состоящих из скопления крупных жировых клеток. Основной единицей подкожного жира является первичная микроглобула, она состоит из адипоцитов или липоцитов. Адипоциты – наиболее репрезентативные клетки жировой ткани, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток, способны к синтезу и хранению жира (рис. 1) [2, 7].

На поверхности кожи имеется защитная пленка – кислотная мантия (гидролипидная мантия, мантия Маркионины), которая участвует в поддержании эпидермального барьера и состоит из кожного сала, пота и органических кислот.

## АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КОЖИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Кожа новорожденного ребенка является главным органом, осуществляющим защиту при переходе из чрева матери во внешний мир, и имеет определенные этапы формирования. На 4-й неделе эмбрионального развития кожа состоит из перидермы (надкожицы), защищающей эпидермис от амниотической жидкости, и базального слоя [8, 9]. С 5–8-й недели в базальном слое появляются

- **Рисунок 1.** Схема строения кожи [2]
- **Figure 1.** Skin structure diagram [2]



меланоциты, к 8–11-й неделе формируется третий слой – шиповатый. С 9-й недели гестации формируются волосные фолликулы. С 12-й по 16-ю неделю в состав кожи входят два слоя шиповатых клеток, базальный слой, десмосомы, волосные фолликулы [10]. Далее формируется зернистый слой, а с 23-й недели перидерм заменяется роговым слоем. Полностью эпидермис сформировывается у ребенка к 26-й неделе внутриутробного развития.

*Эпидермис* у новорожденных и детей раннего возраста состоит из базального, шиповатого, зернистого и рогового слоев [11]. Роговой слой у доношенных новорожденных состоит из 16 слоев корнеоцитов, связанных между собой корнеодесмосомами и встроенных в липидную матрицу. Недоношенные дети имеют значительно меньшую толщину рогового слоя, длительность созревания которого определяется гестационным возрастом, поэтому в первую очередь у таких младенцев страдает барьерная функция.

Эпидермальная базальная мембрана состоит из четырех слабо дифференцированных субслоев. С этой осо-

бенностью связаны непрочность соединения эпидермиса и дермы и склонность к развитию отдельных вариантов буллезных дерматозов.

*Подкожно-жировая клетчатка.* Отложение подкожного жира у плода происходит главным образом в период третьего триместра беременности. Суммарный объем подкожно-жировой клетчатки у детей раннего возраста по сравнению со взрослыми больше по отношению к площади тела. Важной особенностью кожи новорожденных является наличие бурой жировой ткани, составляющей около 2–6% от общей массы тела. С возрастом бурый жир истощается, заменяется на белую жировую клетчатку, характерную для взрослых [12]. Набор жирных кислот в адипоцитах новорожденных идентичен по составу жирным кислотам грудного молока [1].

*Сальные железы* начинают развиваться у плода в период 13–15 недель гестации. У новорожденных сальных желез больше, чем у взрослых в 4–8 раз. При рождении они хорошо сформированы и активны в неонатальный

период, что может приводить к формированию неонатальных угрей (акне) [13]. К началу 2-го года жизни функция сальных желез снижается и увеличивается только в пубертатном периоде.

**Кожное сало.** В течение первого года жизни уровень продукции кожного сала резко снижается, вероятно, за счет снижения уровней циркулирующих половых гормонов. Далее активность сальных желез остается стабильной вплоть до полового созревания [14].

**Эккринные потовые железы.** У новорожденных детей в 12 раз больше эккринных потовых желез, чем у взрослых, однако потоотделение остается несовершенным, это связано с тем, что до 3–5 мес. эккринные железы морфологически и функционально незрелые [12]. Темпы становления функции потоотделения наиболее высоки на первом и втором месяце жизни. Концевые части и протоки апокриновых потовых желез лишены просвета и начинают функционировать только с началом полового созревания.

**Сосудистая сеть** дермы состоит из двух сплетений: первое, глубокое сплетение расположено в нижней части дермы, второе, поверхностное находится непосредственно под папиллярной дермой. При рождении капиллярная сеть довольно беспорядочна; рождение является триггером серьезных изменений васкуляризации кожи, требуемых для адаптации к жизни во внеутробной среде и продолжающихся примерно до 3 мес. жизни [14].

**pH кожи новорожденного ребенка** близок к нейтральному (в пределах от 6,6 до 7,5 в зависимости от места измерения) [15, 16]. После рождения pH поверхности кожи постепенно смещается в кислую сторону, что приводит к образованию кислотной мантии. Впоследствии pH продолжает снижаться в течение первого месяца жизни и затем стабилизируется до 3 мес. [15]. И только в конце первого года жизни, а иногда и до двухлетнего возраста кислотность кожи ребенка становится на один уровень с показателями взрослого человека. Почти нейтральный pH кожи младенца, особенно в подгузниках, коррелирует со склонностью к развитию раздражений.

**Сыровидная смазка (Vernix caseosa) до и после рождения** – это натуральное протеолипидное вещество белого или золотисто-желтого цвета, которое покрывает поверхность кожи при рождении. В течение последнего триместра *Vernix caseosa* начинает покрывать кожу с головы до ног, спереди и сзади, осуществляя защиту эпидермиса от воздействия воды и амниотической жидкости. Она состоит из секрета сальных желез, лануго и эпителиальных клеток [17]. *Vernix caseosa* представляет собой смесь, состоящую из 80% воды, 10% белка и 10% липидов, а именно плотно прилегающих друг к другу корнеоцитов, которые покрыты аморфным липидным матриксом (рис. 2) [18, 19].

После рождения *Vernix caseosa* выполняет несколько важных функций. Она содержит антимикробные пептиды, такие как лизоцим и лактоферрин, которые активны против грибковых и бактериальных патогенов [20]. Помимо этого, сыровидная смазка содержит цитокины (интерлейкин (ИЛ) 1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6, ИЛ-8 и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [9], а также холестерин, церамиды и ряд жирных кислот (вклю-

● **Рисунок 2.** Композиция первородной смазки (*Vernix caseosa*) [19]

● **Figure 2.** Composition of the *Vernix caseosa* [19]



чая олеиновые, линолевые и длинноцепочечные кислоты) [21]. Жирные кислоты, в частности линолевая, обладают противовоспалительными свойствами, активируют рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом альфа (PPAR- $\alpha$ ), что увеличивает скорость образования эпидермального барьера [22].

## АДАПТАЦИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

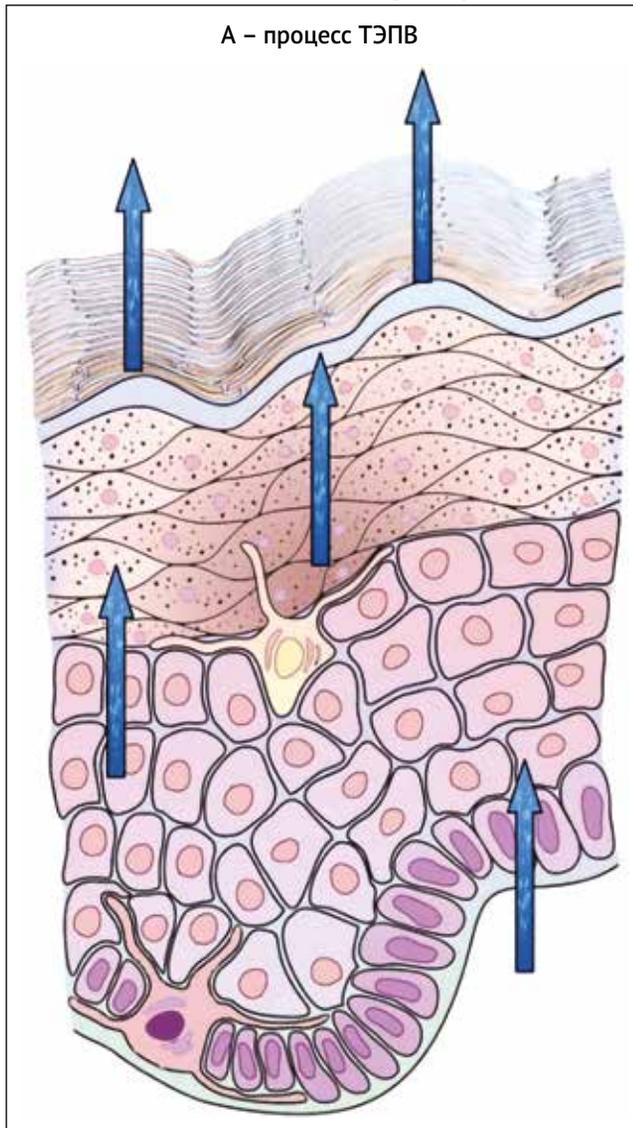
Кожа является первой линией защиты от пассивной потери воды и электролитов, инфекций, интоксикации, переохлаждения [23, 24]. Оптимальная трансэпидермальная потеря влаги (ТЭПВ) составляет от 4 до 8 г/м<sup>2</sup>/ч [25, 26] и ниже, что обычно указывает на эффективность эпидермального барьера. Повышение данных значений расценивается как недостаточно сформированный или имеющий менее 16 слоев роговых чешуек барьер [26]. Степень созревания эпидермального барьера зависит от гестационного возраста при рождении (рис. 3) [1, 11, 27, 28].

К 26-й неделе по мере формирования рогового слоя ТЭПВ снижается (45 г/м<sup>2</sup>/ч). При сроке гестации менее 26 нед. роговой слой практически отсутствует, при этом ТЭПВ в среднем равна 75 г/м<sup>2</sup>/ч, аналогично тому, что имеется при наличии повреждений кожи [28]. На 29-й неделе гестации ТЭПВ в среднем составляет 17 г/м<sup>2</sup>/ч. На 34–36-й неделе беременности эпидермальный барьер относительно хорошо сформирован, ТЭПВ приближается к оптимальным значениям. Дети, родившиеся на сроке гестации менее 34 нед., имеют более высокие уровни инволюкрина и альбумина. Уровни альбумина коррелируют положительно со скоростью ТЭПВ и отрицательно с гидратацией кожи [29, 30]. Кератины 1, 10, 11 имеются в значительно меньших концентрациях среди обеих групп младенцев по сравнению со взрослыми. Низкие уровни кератинов связаны с большей сухостью кожи младенцев [22].

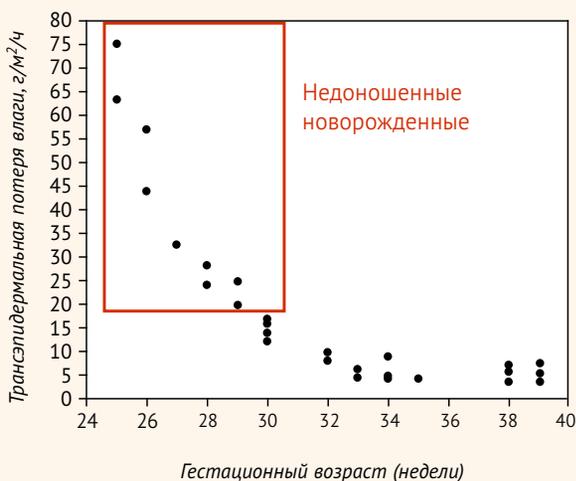
## Уход за кожей новорожденного ребенка: эффективность и безопасность применения Бепантена®

Регулярное применение несмываемых косметических продуктов, в т. ч. кремов и лосьонов для тела, очень широко распространено среди детей в возрасте 0–4 лет. Подсчитано,

● **Рисунок 3.** Трансэпидермальная потеря воды [11, 28]  
 ● **Figure 3.** Transepidermal water loss [11, 28]



**Б – зависимость ТЭПВ от срока гестации**



что новорожденный ребенок ежедневно подвергается воздействию  $8 \pm 3$  различных безрецептурных средств по уходу за кожей, содержащих в среднем  $48 \pm 18$  химических субстанций [31]. Кожа новорожденных и детей раннего возраста действительно нуждается в особом базисном уходе, несоблюдение обоснованных правил ухода может привести к дисбалансу различных механизмов, обеспечивающих основные функции кожи, способствуя дисфункции эпидермального барьера и формированию сопутствующих патологий. Однако в большинстве случаев рекомендации по применению топических лекарственных и (или) косметических средств по уходу за детской кожей основаны не на научных доказательствах, а на здравом смысле, мнениях экспертов, рекламе, личных предпочтениях родителей, фармацевтов, дерматологов и (или) педиатров, в т. ч. открыто спонсируемых производителями продукции [15]. В то же время оптимальная композиция и способы применения топических средств должны быть адаптированы к дерматологической ситуации, возрасту пациента и разработаны с учетом физиологических особенностей детской кожи. Отметим самые значимые из них.

**Низкая функциональная емкость рогового слоя эпидермиса**

При применении топических средств у детей раннего возраста за счет высокой проницаемости рогового слоя достигаются высокие максимальные концентрации вещества в верхних слоях эпидермиса с коротким периодом сохранения локальной терапевтической концентрации. Таким образом, применение топических средств у младенцев требует регулярных дермальных аппликаций [31].

**Риск системной токсичности**

Незрелость эпидермального барьера в сочетании с высоким отношением площади поверхности кожи к массе тела приводит к высокой интенсивности трансдермальной абсорбции ксенобиотиков у новорожденных и детей раннего возраста [32, 33]. Наличие патологического процесса, приводящего к нарушению барьерной функции эпидермиса, может резко изменять фармакокинетический профиль компонентов топических средств [34]. Токсичность ксенобиотиков у детей раннего возраста непредсказуема, что требует индивидуальной взвешенной оценки соотношения риска и пользы в каждом случае.

При оценке токсикологических рисков важно учитывать переносимость и безопасность как активных ингредиентов, так и составляющих систем их доставки, в т. ч. липофильных агентов, липидных материалов, эмульгаторов, ароматизаторов, консервантов и т. д. *Очевидно, что предпочтение должно отдаваться средствам с максимально простой композицией, длительно сохраняющим микробиологическую чистоту* [35].

**Увеличение проницаемости при воздействии тепла**

С повышением локальной температуры кожи, с одной стороны, возникает функциональная декомпенсация эпидермиса, а с другой – изменяется скорость абсорбции топических средств, что приводит к повышению их биодоступности, как локальной, так и системной.

### Раздражающее действие эмульгаторов

Эмульгаторы необходимы для получения стабильной гетерогенной системы при соединении гидрофильной и липофильной фаз композиции. В их роли часто выступают поверхностно-активные вещества (ПАВ), или сурфактанты. При нанесении их на кожу происходит физико-химический процесс перестройки гидрофильной и липофильной фаз топического средства и самого эпидермиса. В результате эмульгаторы могут приобретать биологическую активность, конкурировать с ПАВ рогового слоя, проявляя цитотоксическое и раздражающее действие. *Поэтому в топических средствах для детей раннего возраста концентрация эмульгаторов должна быть снижена до минимума, а их безопасность не должна вызывать сомнений* [36].

### Мацерация и окклюзия

Безводные топические средства (мази с высоким содержанием минеральных масел, парафинов и др.) вызывают мацерацию эпидермиса за счет формирования окклюзионной пленки и снижения ТЭПВ. При этом может нарушаться структурная организация липидов рогового слоя: в частности, гидрофильные (концевые) группы керамидов «расталкиваются» с изменением своей конфигурации [27], что приводит к повышению проницаемости липидной фазы рогового слоя. В связи с этим следует учитывать, что мацерированная кожа способна к более высокой абсорбции компонентов топического средства.

### Дермальный метаболизм

Различные субстанции, входящие в состав топического средства, могут изменять активность катаболических ферментов кератиноцитов, прежде всего системы цитохрома P450 (CYP2C19) [15].

### Применение комбинаций

Применение комбинаций, всегда повышающих риск фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, оправдано лишь в специфических клинических обстоятельствах, например, при тяжелых воспалительных заболеваниях кожи.

Особого внимания заслуживает уход за кожей в области подгузника, для которой характерны более высокий pH и гидратация [37, 38]. Моча, жидкий стул, повышенное трение в области подгузника приводят к повреждению липидов и керамидов рогового слоя, способствуя развитию воспаления [39, 40] и манифестации пеленочного дерматита (ПД). Увлажнение кожи с периодичностью 4–6 ч значительно ускоряет заживление повреждений, в то время как подсушивание, наоборот, препятствует миграции кератиноцитов и регенерации.

Вероятность развития ПД увеличивается у младенцев с атопичной кожей. В основе профилактики и длительной терапии атопических заболеваний и экземы, которая в 60% случаев диагностируется еще в младенчестве [41], лежит применение смягчающих и увлажняющих средств-эмоленов. Эмоленты (лат. *mollis* – нежный) – группа косметических и лекарственных топических средств, предназначенных для смягчения кожи путем достаточного

увлажнения и повышения барьерной функции кожных покровов [42]. Рутинный базовый уход за кожей, начиная с раннего возраста, – наиболее эффективный метод снижения атопической заболеваемости и коморбидности в последующие периоды жизни [43].

Детские присыпки имеют недостаточные адсорбирующие свойства, а после впитывания влаги фактически превращаются в мочевые компрессы, усугубляющие повреждение эпидермиса. Крахмалсодержащие присыпки после набухания – превосходная среда для роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры [44]. Из-за риска случайной аспирации потенциально опасных субстанций, например талька, и дегидратирующих свойств присыпки должны быть исключены из ухода за кожей новорожденных [13].

Превосходной альтернативой присыпкам в профилактике и лечении ПД являются средства с высоким содержанием липидов, в частности на основе ланолина. Подобные препараты должны сочетать смягчающие и увлажняющие свойства, быть эффективными, безопасными, свободными от ароматизаторов, консервантов и других сенсibiliзирующих компонентов. У новорожденных их можно использовать после каждой смены подгузника.

Этим критериям соответствует препарат на основе провитамина агента декспантенола серии Бепантен® – мазь производства «Байер», Германия. Мазь Бепантен® – эмульсия типа «вода в масле», которая благодаря своей уникальной липидной композиции создает полуокклюзионный воздухопроницаемый барьер на поверхности кожи. Мазь Бепантен® снижает ТЭПВ, дегидратацию и усиливает естественную барьерную функцию кожи. Препарат рекомендован для лечения и профилактики ПД у новорожденных, а также при тяжелой ксеродермии [45, 46].

В составе линии препаратов Бепантен® также есть крем – эмульсия типа «масло в воде», подвергающаяся быстрой эпидермальной абсорбции и индуцирующая быстрое, эффективное и длительное увлажнение глубоких слоев эпидермиса, что особенно актуально для профилактики и лечения синдрома сухой кожи, а также в качестве средства базисного ухода за атопичной кожей.

Препараты линии Бепантен® относятся к числу наиболее известных и широко применяемых в дерматологии и общей клинической практике безрецептурных топических лекарственных средств [47]. Активное вещество мази и крема Бепантен® декспантенол, или провитамин B<sub>5</sub>, – D-изомер спиртового аналога пантотеновой кислоты, хорошо проникающий через роговой слой в глубокие слои кожи [26]. Его фармакологические эффекты обусловлены свойствами пантотеновой кислоты, являющейся эссенциальным фактором для нормального функционирования клеток кожи, а также его собственной фармакологической активностью. В исследовании E. Proksch и H.P. Nissen [48] установлено, что ежедневные (2 раза в день) аппликации крема декспантенола в концентрации 5% приводят к эффективному и быстрому восстановлению эпидермального барьера, гидратации рогового слоя кожи на фоне SLS-индуцированного повреждения, уменьшению гиперемии и устранению неровности кожного покрова.

Несмотря на то что и мазь, и крем Бепантен® содержат одно и то же действующее вещество, различия в составе вспомогательных веществ препаратов предполагают отличия в их клиническом применении, что важно учитывать при разработке стратегии профилактики и лечения кожных заболеваний у детей раннего возраста.

### Мазь Бепантен®

Композиция препарата основана на натуральных липидных компонентах. В ее состав входят:

- **действующее вещество:**
  - **декспантенол 50,0 мг;**
- **вспомогательные вещества:**
  - протегин Х 50,0 мг;
  - цетиловый спирт 18,0 мг;
  - стеариловый спирт 12,0 мг;
  - **ланолин 250,0 мг;**
  - воск пчелиный белый 40,0 мг;
  - парафин мягкий белый 130,0 мг;
  - масло миндальное 50,0 мг;
  - парафин жидкий 150,0 мг;
  - вода очищенная до 1000,0 мг.

**Ланолин высокоочищенный** – основной компонент композиции, липидный материал животного происхождения с выраженными протективными и ранозаживляющими свойствами. Обеспечивает эффективную пенетрацию декспантенола в глубокие слои эпидермиса и его доставку в кератиноциты и корнеоциты. Присутствие ланолина в соответствующем количестве обеспечивает формирование на поверхности эпидермиса защитной и, в отличие от вазелина, полупроницаемой для воздуха и воды пленки, усиливающей эпидермальный барьер кожи, не влияя на его нормальный воздухо- и водообмен [49].

Липидная формула ланолина во многом сходна с формулой первородной смазки новорожденных [18]. Его липидные компоненты эффективно встраиваются в липидные ламеллы кератиноцитов и корнеоцитов, приводя к восстановлению гидролипидной мантии и барьерной функции кожи. Ланолинсодержащие эмоленты не индуцируют развитие или усугубление течения уже манифестирующих дерматозов [50]. Их сенсибилизирующий потенциал многие специалисты связывают с присутствием в составе сырья фосфорорганических инсектицидов и с недостаточной очисткой ланолиновых фракций [51]. Ланолин, который используется при производстве Бепантена®, проходит высокоэффективные методы очистки в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), что исключает присутствие примесей в конечном продукте.

За счет мощного гигроскопического эффекта ланолин снижает активность воды в общей композиции мази Бепантен®, в результате чего косвенно проявляет ингибиторную активность в отношении роста микрофлоры. Благодаря этому введение консервантов в композицию не требуется.

**Миндальное масло** имеет выраженные эмолентные свойства, редуцирует гипертрофическое рубцевание, улучшает тонус кожи [52], предупреждает и редуцирует повреждения, вызванные ультрафиолетовым облучени-

ем [53]. Может применяться в качестве энхансера абсорбции плохо растворимых субстанций [54].

**Парафин жидкий и парафин белый мягкий** имеют способность к пенетрации и окклюзионную активность, аналогичную таковой у растительных масел [55].

**Воск пчелиный белый** получают при тщательной очистке нативного желтого пчелиного воска [56], которая обеспечивает удаление в т. ч. пестицидов, инсектицидов и т. д. В его состав входят вещества, оказывающие противовоспалительное, антиоксидантное, регенерирующее действие [40]. Кроме того, пчелиный воск, придавая пластичность липидной композиции, обеспечивает образование окклюзионной пленки на роговом слое, усиливающей барьерную функцию [56]. В комбинации с цетиловым спиртом и парафином пчелиный воск редуцирует повреждение кожи, в т. ч. вызванное мочевиной [57]. За счет гармоничной липидной композиции мазь Бепантен® формирует защитный барьер против внешних раздражителей [58, 59], в то время как активный компонент декспантенол благодаря стимуляции метаболизма кератиноцитов и фибробластов кожи оказывает гидратирующее, протектирующее и ранозаживляющее действие.

Мазь Бепантен® соответствует требованиям, предъявляемым к топическим средствам для профилактики и лечения ПД [60, 61]:

- эффективно защищает кожу от раздражителей;
- способствует заживлению и восстановлению эпидермального барьера;
- не содержит консервантов, ароматизаторов, отдушек;
- эмульгаторы, входящие в состав препарата, обладают слабой сурфактантной активностью, их концентрации снижены до минимального уровня [49, 60, 61].

Мазь Бепантен® снижает ТЭПВ и нормализует барьерную функцию кожи. Является оптимальным средством для лечения и профилактики ПД у новорожденных и детей раннего возраста, а также может быть рекомендован при тяжелой ксеродермии [46, 62].

### Крем Бепантен®

Состав крема Бепантен®:

- **действующее вещество:**
  - **декспантенол 50,0 мг;**
- **вспомогательные вещества:**
  - DL-пантолактон 5,0 мг;
  - цетиловый спирт 24,0 мг;
  - стеариловый спирт 16,0 мг;
  - **ланолин 13,0 мг;**
  - феноксизтанол 5,0 мг;
  - калия цетилфосфат (амфизол К) 12,7 мг;
  - изопропилмиририлат 35,0 мг;
  - пропиленгликоль 15,0 мг;
  - вода очищенная до 1000,0 мг.

Крем Бепантен®, помимо декспантенола, содержит в качестве вспомогательного гидратирующего агента DL-пантолактон; представляет собой эмоленную композицию, которая обеспечивает быстрое проникновение декспантенола и развитие гидратирующего, протективного и регенерирующего эффекта [62].

**DL-пантолактон** в составе препарата также является прекурсором пантотеновой кислоты, но, в отличие от декспантенола, медленнее метаболизируется [63]. Это потенцирует и пролонгирует гидратирующие и протективные эффекты декспантенола и крема Бепантен® в целом, отменяя необходимость многократных аппликаций препарата в течение дня. Подтверждена способность DL-пантолактона значимо ингибировать рост и транспортную функцию клеток некоторых видов условно-патогенных микроорганизмов, индуцируя в них существенную перестройку нормальной композиции фосфолипидов и жирных кислот [64]. М.Н. Abd-Alla et al. [65] в эксперименте *in vitro* отмечено значимое подавление секреции пиоцианина – фактора вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* на фоне сопутствующего снижения активности бактериальных протеазы, липазы и полигалактуроназы, но без значимого ингибирования роста, что указывает на потенциальное влияние DL-пантолактона на *quorum sensing*, являющийся важным условием хронизации инфекции и антибиотикорезистентности значительного числа возбудителей бактериальных инфекций. DL-пантолактон не влияет на рост симбиотических микроорганизмов, включая *Acetobacter suboxydans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Lactobacillus spp.* [66].

**Пропиленгликоль, цетиловый и стеариловый спирты, изопропилмириститат** – эффективные усилители пенетрации фармакологически активных субстанций в роговой слой эпидермиса [14]. Они, в отличие от полиэтиленгликоля, не влияют на ТЭПВ. Конъюгация пропиленгликоля с высшими жирными кислотами, в частности присутствующими в составе ланолина и пчелиного воска, взаимно редуцирует их потенциальную дермальную токсичность и потенцирует свойства энхансера. Немаловажно, что присутствие пропиленгликоля в составе препарата минимизировано до требуемого уровня [67]. Изопропилмириститат встраивается внутрь липидного бислоя, нормализует структуру липидов и способствует повышению их текучести [68]. В водных и липофильных системах может проявлять антимикробную активность.

**Феноксизтанол** – нетоксичный консервант, не подвергается системной абсорбции [69].

Все компоненты препарата крем Бепантен® признаны безопасными при их применении у человека и имеют официальный статус GRAS (Generally Regarded As Safe, FDA) [49, 60, 61].

Крем Бепантен® благодаря сбалансированной композиции вспомогательных веществ, присутствию декспантенола в качестве основного активного начала с мощным гидратирующим действием, а также дополнительного увлажняющего агента DL-пантолактона оптимален для ежедневного ухода. Препарат не образует гидрофобного слоя и не препятствует удалению тканевых жидкостей с поверхности кожи, поддерживая ее тургор, что важно при дерматозах.

Крем Бепантен® следует использовать регулярно, обеспечивая надежную ежедневную профилактику сухости кожи вне обострения аллергодерматозов, особенно в области рук, локтевых сгибов, там, где кожные покровы особенно подвержены воздействию раздражающих факторов [49].

Крем Бепантен® благотворно влияет на сухую, склонную к раздражению кожу, оказывает профилактическое действие на здоровую кожу, увеличивает ее эластичность и упругость. Препарат рекомендуется использовать для профилактики и лечения обветривания, а также для ежедневного ухода за кожей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кожа новорожденных детей имеет множество особенностей и существенно отличается от кожи детей старшего возраста и взрослых. Правильно подобранный уход за кожей новорожденного и младенца играет важную роль в поддержании и сохранении физиологического состояния и многочисленных функций кожи.

В отличие от большинства применяемых в настоящее время средств ухода за кожей, эффективность, переносимость и превосходный профиль безопасности препаратов серии Бепантен®, фармакологически активным компонентом которых является декспантенол, неоднократно подтверждена в рамках многочисленных отечественных и зарубежных рандомизированных контролируемых исследований в популяциях новорожденных различного гестационного возраста, что явилось научным обоснованием для их широкого применения в реальной практике педиатров, дерматологов и аллергологов.



Поступила / Received 09.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2021

Принята в печать / Accepted 03.12.2021

## Список литературы

1. Рыбкина Н.Л. Современные подходы к уходу за кожей новорожденного тактика педиатра. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(6):84–89. Режим доступа: [http://vskmjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2014/Issue\\_6/VSKM\\_2014\\_N\\_6.pdf](http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2014/Issue_6/VSKM_2014_N_6.pdf).
2. Gehring W., Gloor M. Effect of topically applied dexpanthenol on epidermal barrier function and stratum corneum hydration. Results of a human in vivo study. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(7):659–663. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300268>.
3. Горланов И.А. *Детская дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 512 с.
4. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. *Гистология, эмбриология, цитология*. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 800 с.
5. Zoli V., Tosti A., Silvani S., Vincenzi C. Moist toilet papers as possible sensitizers: review of the literature and evaluation of commercial products in Italy. *Contact Dermatitis*. 2006;55(4):252–254. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.00919.x>.
6. Fawcett D.W., Jensch R.P. *Bloom & Fawcett's Concise Histology*. 2<sup>nd</sup> ed. London, New York, New Delhi: Arnold; 2002. 360 p. <https://doi.org/10.1002/cbf.1038>.
7. Cassisa A. Pathophysiology of subcutaneous fat. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148(4):315–323. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/Ital-J-Dermatol-Venereol/article.php?cod=R23Y2013N04A0315>.
8. Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Мачнева Е.Б. Правильный уход за кожей новорожденных и детей раннего возраста: что нужно знать педиатру. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;(1):24–30. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016\\_1/pravilnyy-ukhod-za-kozhey-novorozhdennykh-i-detey-rannego-vozrasta-chto-nuzhno-znat-pediatru](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_1/pravilnyy-ukhod-za-kozhey-novorozhdennykh-i-detey-rannego-vozrasta-chto-nuzhno-znat-pediatru).

9. Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(8):2927–2932. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607077104>.
10. Blume-Peytavi U., Hauser M., Stamatas G.N., Pathirana D., Garcia Bartels N. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x>.
11. Visscher M.O., Narendran V., Pickens W.L., LaRuffa A.A., Meinzen-Derr J., Allen K., Hoath S.B. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol*. 2005;25(7):440–446. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211305>.
12. Воронцов И.М., Мазурин А.В. *Пропедевтика детских болезней*. СПб.: Фолиант; 2009. 1008 с.
13. Blume-Peytavi U., Lavender T., Jenerowicz D., Ryumina I., Stalder J.F., Torrello A., Cork M.J. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):311–321. <https://doi.org/10.1111/pde.12819>.
14. Eichner A., Stahlberg S., Sonnenberger S., Lange S., Dobner B., Ostermann A. et al. Influence of the penetration enhancer isopropyl myristate on stratum corneum lipid model membranes revealed by neutron diffraction and  $^2\text{H}$  NMR experiments. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(5):745–755. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2017.01.029>.
15. Hoeger P.H. Physiology of Neonatal Skin. In: Hoeger P.H., Kinsler V., Yan A., Harper J., Oranje A., Bodemer C. et al. *Harper's textbook of pediatric dermatology*. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119142812.ch4>.
16. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
17. Darmstadt G.L., Badrawi N., Law P.A., Ahmed S., Bashir M., Iskander I. et al. Topically applied sunflower seed oil prevents invasive bacterial infections in preterm infants in Egypt: a randomized, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(8):719–725. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000133047.50836.6f>.
18. Rissmann R., Oudshoorn M.H., Kocks E., Hennink W.E., Ponc M., Bouwstra J.A. Lanolin-derived lipid mixtures mimic closely the lipid composition and organization of vernix caseosa lipids. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(10):2350–2360. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2008.06.017>.
19. Hosemann W., Wigand M.E., Göde U., Länger F., Dunker I. Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1991;248(7):390–394. <https://doi.org/10.1007/BF01463560>.
20. Paller A.S., Mancini A. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood & Adolescence*. 6th ed. Elsevier; 2020. 736 p.
21. Nater J.P., Baar A.J., Hoedemaeker P.J. Histological aspects of skin reactions to propylene glycol. *Contact Dermatitis*. 1977;3(4):181–185. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1977.tb03643.x>.
22. Visscher M.O., Barai N., LaRuffa A.A., Pickens W.L., Narendran V., Hoath S.B. Epidermal barrier treatments based on vernix caseosa. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(6):322–329. <https://doi.org/10.1159/000328744>.
23. Jacob S.E., McGowan M., Silverberg N.B., Pelletier J.L., Fonacier L., Mousdicas N. et al. Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):765–770. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.6136>.
24. Simon D., Nobbe S., Nägeli M., Barysch M., Kunz M., Borelli S. et al. Short- and long-term effects of two emollients on itching and skin restoration in xerotic eczema. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12692. <https://doi.org/10.1111/dth.12692>.
25. Одинаева Н.Д., Яцык Г.В., Беляева И.А. Коррекция сухости кожи у новорожденных детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2011;90(2):75–79. Режим доступа: [http://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/310/2011\\_2\\_2885.pdf](http://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/310/2011_2_2885.pdf).
26. Pavlačková J., Egner P., Sedláček T., Mokrejš P., Sedlářiková J., Poláčeková J. In vivo efficacy and properties of semisolid formulations containing panthenol. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):346–354. <https://doi.org/10.1111/jocd.12527>.
27. Kessner D., Ruettinger A., Kiselev M.A., Wartewig S., Neubert R.H. Properties of ceramides and their impact on the stratum corneum structure. Part 2: stratum corneum lipid model systems. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(2):58–74. <https://doi.org/10.1159/000112956>.
28. Shwyder T., Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther*. 2005;18(2):87–103. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2005.05011.x>.
29. Hui X., Hornby S.B., Wester R.C., Barbado S., Appa Y., Maibach H. In vitro human nail penetration and kinetics of panthenol. *Int J Cosmet Sci*. 2007;29(4):277–282. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2007.00373.x>.
30. Young B., O'Dowd G., Woodford P. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013. 464 p.
31. Яцык Г.В., Акоев Ю.С. Клиническая эффективность различных средств по уходу за кожей новорожденных на основе D-пантенола. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2004;(2):22–24. Режим доступа: [https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2004/ped2004\\_2/clinicheskaya-effektivnost-razlichnykh-sredstv-po-ukhodu-zakozhey-novorozhdennykh-na-osnove-d-pantenola/](https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2004/ped2004_2/clinicheskaya-effektivnost-razlichnykh-sredstv-po-ukhodu-zakozhey-novorozhdennykh-na-osnove-d-pantenola/).
32. West D.P., Worobec S., Solomon L.M. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J Invest Dermatol*. 1981;76(3):14–150. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12525553>.
33. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W., Blowey D.L., Leeder J.S., Kauffman R.E. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMr035092>.
34. Elias P.M., Wakefield J.S. Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(3):282–295. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8231-1>.
35. Eichenfield L.F., Frieden I.J., Mathes E.F., Zaenglein A.L. *Neonatal and Infant Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. 568 p.
36. Cetta F., Lambert G.H., Ros S.P. Newborn chemical exposure from over-the-counter skin care products. *Clin Pediatr (Phila)*. 1991;30(5):286–289. <https://doi.org/10.1177/000992289103000504>.
37. Stamatas G.N., Nikolovski J., Mack M.C., Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(1):17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x>.
38. Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N., Baudouin C., Msika P., De Belitovsky C., Hachem J.P. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):483–490. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x>.
39. Minami-Hori M., Honma M., Fujii M., Nomura W., Kanno K., Hayashi T. et al. Developmental alterations of physical properties and components of neonatal-infantile stratum corneum of upper thighs and diaper-covered buttocks during the 1st year of life. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.015>.
40. Garcia Bartels N., Massoudy L., Scheufele R., Dietz E., Proquitté H., Wauer R. et al. Standardized diaper care regimen: a prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal IL-1 $\alpha$  in newborns. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(3):270–276. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01590.x>.
41. Chohnan S., Murase M., Kurikawa K., Higashi K., Ogata Y. Antimicrobial activity of pantothenol against staphylococci possessing a prokaryotic type II pantothenate kinase. *Microbes Environ*. 2014;29(2):224–226. <https://doi.org/10.1264/jsme2.me13178>.
42. Lund C., Kuller J., Lane A., Lott J.W., Raines D.A. Neonatal skin care: the scientific basis for practice. *Neonatal Netw*. 1999;18(4):15–27. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.18.4.15>.
43. Irvin E.J., Miller H.D. Emollient Use in the Term Newborn: A Literature Review. *Neonatal Netw*. 2015;34(4):227–230. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.34.4.227>.
44. Cadavona J.J., Zhu H., Hui X., Jung E.C., Maibach H.I. Depth-dependent stratum corneum permeability in human skin in vitro. *J Appl Toxicol*. 2016;36(9):1207–1213. <https://doi.org/10.1002/jat.3289>.
45. Лукьянов А.М., Музыченко А.П., Эль-Голам М. Опыт сочетанного применения метилпреднизолона ацепонатаи декспантенола в терапии atopического дерматита у детей. *Медицинские новости*. 2015;(2):46–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22986465>.
46. Moncrieff G., Cork M., Lawton S., Kokiet S., Daly C., Clark C. Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(3):231–238. <https://doi.org/10.1111/ced.12104>.
47. Danby S.G., Chalmers J., Brown K., Williams H.C., Cork M.J. A functional mechanistic study of the effect of emollients on the structure and function of the skin barrier. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):1011–1019. <https://doi.org/10.1111/bjd.14684>.
48. Proksch E., Nissen H.P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. *J Dermatolog Treat*. 2002;13(4):173–178. <https://doi.org/10.1080/09546630212345674>.
49. Хамаганова И.В., Кашеваров Д.Ф. Топические средства в терапии аллергодерматозов у детей. *Медицинский совет*. 2014;(6):46–53. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/585>.
50. Uldahl A., Engfeldt M., Svedman C. Clinical relevance of positive patch test reactions to lanolin: A RAST study. *Contact Dermatitis*. 2021;84(1):41–49. <https://doi.org/10.1111/cod.13689>.
51. Copeland C.A., Raebel M.A., Wagner S.L. Pesticide residue in lanolin. *JAMA*. 1989;261(2):242. <https://doi.org/10.1001/jama.261.2.242b>.
52. Ahmad Z. The uses and properties of almond oil. *Complement Ther Clin Pract*. 2010;16(1):10–12. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2009.06.015>.
53. Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):70. <https://doi.org/10.3390/ijms19010070>.
54. Hussain A., Khan G.M., Shah S.U., Shah K.U., Rahim N., Wahab A., Rehman A.U. Development of a novel ketoprofen transdermal patch: effect of almond oil as penetration enhancers on in-vitro and ex-vivo penetration of ketoprofen through rabbit skin. *Pak J Pharm Sci*. 2012;25(1):227–232. Available at: <https://europepmc.org/article/med/22186334>.

55. Stamatas G.N., de Sterke J., Hauser M., von Stetten O., van der Pol A. Lipid uptake and skin occlusion following topical application of oils on adult and infant skin. *J Dermatol Sci*. 2008;50(2):135–142. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.11.006>.
56. Aprahamian M., Dentinger A., Stock-Damgé C., Kouassi J.C., Grenier J.F. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *Am J Clin Nutr*. 1985;41(3):578–589. <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.3.578>.
57. Zhai H., Willard P., Maibach H.I. Evaluating skin-protective materials against contact irritants and allergens. An in vivo screening human model. *Contact Dermatitis*. 1998;38(3):155–158. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05683.x>.
58. Делягин В.М. Пеленочный дерматит. *Медицинский совет*. 2013;(1–1):12–15. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/817>.
59. Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Антипова Н.В. Наружные дерматологические средства для ухода за кожей детей первых лет жизни. *Медицинский совет*. 2017;(9):160–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-160-161>.
60. Василевский И.В. Оптимизация ухода за кожей у новорожденных и детей грудного возраста. *Медицинские новости*. 2014;(9):13–18. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/files/537b2195d9e94093d49e9551f7c1b820/>.
61. Мачарадзе Д.Ш. Пеленочный дерматит: особенности дифференциальной диагностики и лечения у детей. *Медицинский совет*. 2012;(2):77–82. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17674006>.
62. Derendorf H., Lesko L.J., Chaikin P., Colburn W.A., Lee P., Miller R. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug research and development. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(12 Pt 2):1399–1418. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11185661/>.
63. Stansly P.G., Schlosser M.E. The biological activity of pantolactone and pantoic acid. *J Biol Chem*. 1945;161:513–515. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)41486-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)41486-4/pdf).
64. Johnson J.H., Grula E.A., Staerkel R., Fung B.M., Mangum B.L. Modification of cell membrane lipids in *Micrococcus lysodeikticus* induced by pantoyl lactone. *J Membr Biol*. 1980;56(1):49–53. <https://doi.org/10.1007/BF01869351>.
65. Ananthapadmanabhan K.P., Moore D.J., Subramanyan K., Misra M., Meyer F. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther*. 2004;17(1 Suppl):16–25. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04s1002.x>.
66. Roop D. Defects in the barrier. *Science*. 1995;267(5197):474–475. <https://doi.org/10.1126/science.7529942>.
67. Ben-Shabat S., Baruch N., Sintov A.C. Conjugates of unsaturated fatty acids with propylene glycol as potentially less-irritant skin penetration enhancers. *Drug Dev Ind Pharm*. 2007;33(11):1169–1175. <https://doi.org/10.1080/03639040701199258>.
68. Lane M.E. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm*. 2013;447(1–2):12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.040>.
69. Roper C.S., Howes D., Blain P.G., Williams F.M. Percutaneous penetration of 2-phenoxyethanol through rat and human skin. *Food Chem Toxicol*. 1997;35(10–11):1009–1016. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(97\)00109-9](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(97)00109-9).

## References

1. Rybkina N.L. Modern approaches to skin care of a newborn pediatrician tactics. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014;(7):84–89. (In Russ.) Available at: [http://vskmjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2014/Issue\\_6/VSKM\\_2014\\_N\\_6.pdf](http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2014/Issue_6/VSKM_2014_N_6.pdf).
2. Gehring W., Gloor M. Effect of topically applied dexpanthenol on epidermal barrier function and stratum corneum hydration. Results of a human in vivo study. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(7):659–663. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300268>.
3. Gorlanov I.A. *Pediatric dermatovenerology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 512 p. (In Russ.).
4. Afanasyev Yu.I., Yurina N.A., Kotovsky E.F. *Histology, embryology, cytology*. 6<sup>th</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 800 p. (In Russ.).
5. Zoli V., Tosti A., Silvani S., Vincenzi C. Moist toilet papers as possible sensitizers: review of the literature and evaluation of commercial products in Italy. *Contact Dermatitis*. 2006;5(4):252–254. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.00919.x>.
6. Fawcett D.W., Jensch R.P. *Bloom & Fawcett's Concise Histology*. 2<sup>nd</sup> ed. London, New York, New Delhi: Arnold; 2002. 360 p. <https://doi.org/10.1002/cbf.1038>.
7. Cassisa A. Pathophysiology of subcutaneous fat. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148(4):315–323. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/Ital-J-Dermatol-Venereol/article.php?cod=R23Y2013N04A0315>.
8. Zakharova I.N., Pshenichnikova I.I., Machneva E.B. Proper skin care of newborns and young children: what the pediatrician needs to know. *Consilium Medicum. Peditriya (Pril.) = Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl)*. 2016;(1):24–30. (In Russ.) Available at: [https://omnidocor.ru/library/jzdaniya-dlya-vrachey/peditriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016\\_1/pravilny-ukhod-za-kozhey-novorozhdennykh-i-detey-rannego-vozrastachto-nuzhno-znat-pediatru/](https://omnidocor.ru/library/jzdaniya-dlya-vrachey/peditriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_1/pravilny-ukhod-za-kozhey-novorozhdennykh-i-detey-rannego-vozrastachto-nuzhno-znat-pediatru/).
9. Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(8):2927–2932. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607077104>.
10. Blume-Peytavi U., Hauser M., Stamatas G.N., Pathirana D., Garcia Bartels N. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x>.
11. Visscher M.O., Narendran V., Pickens W.L., LaRuffa A.A., Meinen-Derr J., Allen K., Hoath S.B. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol*. 2005;25(7):440–446. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211305>.
12. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. *Propedeutics of childhood diseases*. St Petersburg: Foliant; 2009. 1008 p. (In Russ.).
13. Blume-Peytavi U., Lavender T., Jenerowicz D., Ryumina I., Stalder J.F., Torrelo A., Cork M.J. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):311–321. <https://doi.org/10.1111/pde.12819>.
14. Eichner A., Stahlberg S., Sonnenberger S., Lange S., Dobner B., Ostermann A. et al. Influence of the penetration enhancer isopropyl myristate on stratum corneum lipid model membranes revealed by neutron diffraction and <sup>2</sup>H NMR experiments. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(5):745–755. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2017.01.029>.
15. Hoeger P.H. Physiology of Neonatal Skin. In: Hoeger P.H., Kinsler V., Yan A., Harper J., Oranje A., Bodemer C. et al. *Harper's textbook of pediatric dermatology*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119142812.ch4>.
16. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
17. Darmstadt G.L., Badrawi N., Law P.A., Ahmed S., Bashir M., Iskander I. et al. Topically applied sunflower seed oil prevents invasive bacterial infections in preterm infants in Egypt: a randomized, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(8):719–725. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000133047.50836.6f>.
18. Rissmann R., Oudshoorn M.H., Kocks E., Hennink W.E., Ponc M., Bouwstra J.A. Lanolin-derived lipid mixtures mimic closely the lipid composition and organization of vernix caseosa lipids. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(10):2350–2360. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2008.06.017>.
19. Hosemann W., Wigand M.E., Göde U., Länger F., Dunker I. Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1991;248(7):390–394. <https://doi.org/10.1007/BF01463560>.
20. Paller A.S., Mancini A. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood & Adolescence*. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. 736 p.
21. Nater J.P., Baar A.J., Hoedemaeker P.J. Histological aspects of skin reactions to propylene glycol. *Contact Dermatitis*. 1977;3(4):181–185. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1977.tb03643.x>.
22. Visscher M.O., Barai N., LaRuffa A.A., Pickens W.L., Narendran V., Hoath S.B. Epidermal barrier treatments based on vernix caseosa. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(6):322–329. <https://doi.org/10.1159/000328744>.
23. Jacob S.E., McGowan M., Silverberg N.B., Pelletier J.L., Fonacier L., Mousdicas N. et al. Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):765–770. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.6136>.
24. Simon D., Nobbe S., Nägeli M., Barysch M., Kunz M., Borelli S. et al. Short- and long-term effects of two emollients on itching and skin restoration in xerotic eczema. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12692. <https://doi.org/10.1111/dth.12692>.
25. Oдинаева N.D., Yatsyk G.V., Belyaeva I.A. Correction of dry skin in newborns. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2011;90(2):75–79. (In Russ.) Available at: [http://pediatria-journal.ru/files/upload/mags/310/2011\\_2\\_2885.pdf](http://pediatria-journal.ru/files/upload/mags/310/2011_2_2885.pdf).
26. Pavlačková J., Egner P., Sedláček T., Mokrejš P., Sedlářková J., Polášková J. In vivo efficacy and properties of semisolid formulations containing panthenol. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):346–354. <https://doi.org/10.1111/jocdd.12527>.
27. Kessner D., Ruettinger A., Kiselev M.A., Wartewig S., Neubert R.H. Properties of ceramides and their impact on the stratum corneum structure. Part 2: stratum corneum lipid model systems. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(2):58–74. <https://doi.org/10.1159/000112956>.
28. Shwayder T., Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther*. 2005;18(2):87–103. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2005.05011.x>.

29. Hui X., Hornby S.B., Wester R.C., Barbadillo S., Appa Y., Maibach H. In vitro human nail penetration and kinetics of panthenol. *Int J Cosmet Sci.* 2007;29(4):277–282. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2007.00373.x>.
30. Young B., O'Dowd G., Woodford P. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*. 6<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013. 464 p.
31. Yatsyk G.V., Akoev Yu.S. Clinical efficacy of various D-panthenol-based neonatal skin care products. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2004;(2):22–24. (In Russ.) Available at: [https://omni-doctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2004/ped2004\\_2/klinicheskaya-effektivnost-razlichnykh-sredstv-pokukhodu-za-kozhey-novorozhdenkha-d-pante/](https://omni-doctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2004/ped2004_2/klinicheskaya-effektivnost-razlichnykh-sredstv-pokukhodu-za-kozhey-novorozhdenkha-d-pante/).
32. West D.P., Worobec S., Solomon L.M. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J Invest Dermatol.* 1981;76(3):14–150. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12525553>.
33. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W., Blowey D.L., Leeder J.S., Kauffman R.E. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>.
34. Elias P.M., Wakefield J.S. Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(3):282–295. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8231-1>.
35. Eichenfield L.F., Frieden I.J., Mathes E.F., Zaenglein A.L. *Neonatal and Infant Dermatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. 568 p.
36. Cetta F., Lambert G.H., Ros S.P. Newborn chemical exposure from over-the-counter skin care products. *Clin Pediatr (Phila).* 1991;30(5):286–289. <https://doi.org/10.1177/000992289103000504>.
37. Stamatas G.N., Nikolovski J., Mack M.C., Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci.* 2011;33(1):17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x>.
38. Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N., Baudouin C., Msika P., De Belilovsky C., Hachem J.P. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):483–490. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x>.
39. Minami-Hori M., Honma M., Fujii M., Nomura W., Kanno K., Hayashi T. et al. Developmental alterations of physical properties and components of neonatal-infantile stratum corneum of upper thighs and diaper-covered buttocks during the 1st year of life. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.015>.
40. Garcia Bartels N., Massoudy L., Scheufele R., Dietz E., Proquitt H., Wauer R. et al. Standardized diaper care regimen: a prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal IL-1 $\alpha$  in newborns. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(3):270–276. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01590.x>.
41. Chohnan S., Murase M., Kurikawa K., Higashi K., Ogata Y. Antimicrobial activity of pantothanol against staphylococci possessing a prokaryotic type II pantothenate kinase. *Microbes Environ.* 2014;29(2):224–226. <https://doi.org/10.1264/jsm.2.me13178>.
42. Lund C., Kuller J., Lane A., Lott J.W., Raines D.A. Neonatal skin care: the scientific basis for practice. *Neonatal Netw.* 1999;18(4):15–27. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.18.4.15>.
43. Irvin E.J., Miller H.D. Emollient Use in the Term Newborn: A Literature Review. *Neonatal Netw.* 2015;34(4):227–230. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.34.4.227>.
44. Cadavona J.J., Zhu H., Hui X., Jung E.C., Maibach H.I. Depth-dependent stratum corneum permeability in human skin in vitro. *J Appl Toxicol.* 2016;36(9):1207–1213. <https://doi.org/10.1002/jat.3289>.
45. Lukyanov A.M., Muzychenko A.P., El-Golam M. Experience of combined use of methylprednisolone aceponate and dexpanthenol in the treatment of atopic dermatitis in children. *Meditsinskiye novosti = Medical News.* 2015;(2):46–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22986465>.
46. Moncrieff G., Cork M., Lawton S., Kokieta S., Daly C., Clark C. Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(3):231–238. <https://doi.org/10.1111/ced.12104>.
47. Danby S.G., Chalmers J., Brown K., Williams H.C., Cork M.J. A functional mechanistic study of the effect of emollients on the structure and function of the skin barrier. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):1011–1019. <https://doi.org/10.1111/bjd.14684>.
48. Proksch E., Nissen H.P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. *J Dermatolog Treat.* 2002;13(4):173–178. <https://doi.org/10.1080/09546630212345674>.
49. Khamaganova I.V., Kashevarov D.F. Topical medicines in the treatment of allergodermatosis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(6):46–53. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/585>.
50. Uldahl A., Engfeldt M., Svedman C. Clinical relevance of positive patch test reactions to lanolin: A ROAT study. *Contact Dermatitis.* 2021;84(1):41–49. <https://doi.org/10.1111/cod.13689>.
51. Copeland C.A., Raebel M.A., Wagner S.L. Pesticide residue in lanolin. *JAMA.* 1989;261(2):242. <https://doi.org/10.1001/jama.261.2.242b>.
52. Ahmad Z. The uses and properties of almond oil. *Complement Ther Clin Pract.* 2010;16(1):10–12. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2009.06.015>.
53. Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):70. <https://doi.org/10.3390/ijms19010070>.
54. Hussain A., Khan G.M., Shah S.U., Shah K.U., Rahim N., Wahab A., Rehman A.U. Development of a novel ketoprofen transdermal patch: effect of almond oil as penetration enhancers on in-vitro and ex-vivo penetration of ketoprofen through rabbit skin. *Pak J Pharm Sci.* 2012;25(1):227–232. Available at: <https://europepmc.org/article/med/22186334>.
55. Stamatas G.N., de Sterke J., Hauser M., von Stetten O., van der Pol A. Lipid uptake and skin occlusion following topical application of oils on adult and infant skin. *J Dermatol Sci.* 2008;50(2):135–142. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.11.006>.
56. Arahamian M., Dentinger A., Stock-Damg $\acute{e}$  C., Kouassi J.C., Grenier J.F. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(3):578–589. <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.3.578>.
57. Zhai H., Willard P., Maibach H.I. Evaluating skin-protective materials against contact irritants and allergens. An in vivo screening human model. *Contact Dermatitis.* 1998;38(3):155–158. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05683.x>.
58. Delyagin V.M. Diaper dermatitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2013;(1–1):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/817>.
59. Kotlukov V.K., Kazuyukova T.B., Antipova N.V. External dermatological skin care products for infants. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(9):160–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-160-161>.
60. Vasilevsky I.V. Optimizing skin care for newborns and infants. *Meditsinskiye novosti = Medical News.* 2014;(9):13–18. (In Russ.) Available at: <https://www.bsmu.by/files/537b2195db94093d49e9551f7c1b820/>.
61. Macharadze D.Sh. Diaper dermatitis: features of differential diagnosis and treatment in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2012;(2):77–82. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17674006>.
62. Derendorf H., Lesko L.J., Chaikin P., Colburn W.A., Lee P., Miller R. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug research and development. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(12 Pt 2):1399–1418. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11185661/>.
63. Stansly P.G., Schlosser M.E. The biological activity of pantolactone and pantoic acid. *J Biol Chem.* 1945;161:513–515. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)41486-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)41486-4/pdf).
64. Johnson J.H., Grula E.A., Staerkel R., Fung B.M., Mangum B.L. Modification of cell membrane lipids in *Micrococcus lysodeikticus* induced by pantoyl lactone. *J Membr Biol.* 1980;56(1):49–53. <https://doi.org/10.1007/BF01869351>.
65. Ananthapadmanabhan K.P., Moore D.J., Subramanyan K., Misra M., Meyer F. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther.* 2004;17(1 Suppl):16–25. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04s1002.x>.
66. Roop D. Defects in the barrier. *Science.* 1995;267(5197):474–475. <https://doi.org/10.1126/science.7529942>.
67. Ben-Shabat S., Baruch N., Sintov A.C. Conjugates of unsaturated fatty acids with propylene glycol as potentially less-irritant skin penetration enhancers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007;33(11):1169–1175. <https://doi.org/10.1080/03639040701199258>.
68. Lane M.E. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm.* 2013;447(1–2):12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.040>.
69. Roper C.S., Howes D., Blain P.G., Williams F.M. Percutaneous penetration of 2-phenoxyethanol through rat and human skin. *Food Chem Toxicol.* 1997;35(10–11):1009–1016. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(97\)00109-9](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(97)00109-9).

### Информация об авторах:

**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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; [zakharova-irina@yandex.ru](mailto:zakharova-irina@yandex.ru)

**Творогова Татьяна Михайловна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>; [tvort@mail.ru](mailto:tvort@mail.ru)

**Бережная Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; berezhnaya-irina26@yandex.ru

**Пшеничникова Ирина Игоревна**, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; bassarida@gmail.com

**Дмитриева Юлия Андреевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>; jadmitrieva@mail.ru

**Цуцаева Анна Николаевна**, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

**Мачнева Елена Борисовна**, к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга, Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>; lena.machneva@yandex.ru

**Юдина Анастасия Евгеньевна**, заведующая первым неонатологическим отделением, врач высшей квалификационной категории педиатрии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; yudina209@gmail.com

**Пупыкина Виктория Викторовна**, клинический ординатор кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika-pupykina@mail.ru

### **Information about the authors:**

**Irina N. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

**Tatiana M. Tvorogova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>; tvort@mail.ru

**Irina V. Berezhnaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; berezhnaya-irina26@yandex.ru

**Irina I. Pshenichnikova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor 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; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; nivieria@gmail.com

**Yulia A. Dmitrieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>; jadmitrieva@mail.ru

**Anna N. Tsutsaeva**, Assistant of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

**Elena B. Machneva**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation, Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>; lena.machneva@yandex.ru

**Anastasia E. Yudina**, Head of the 1<sup>st</sup> Neonatology Department, Doctor of the Highest Qualification Category of Pediatrics, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; yudina209@gmail.com

**Viktoria V. Pupykina**, Clinical Resident 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; vika-pupykina@mail.ru

# Место комбинированных мукоактивных препаратов в терапии острых респираторных инфекций у детей

Л.С. Старостина, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, [starostina\\_l\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:starostina_l_s@staff.sechenov.ru)

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

## Резюме

Актуальность проблемы болезни органов дыхания и возможности терапии сохраняется и по сей день. Болезни органов дыхания у детей по-прежнему лидируют по частоте. По данным инфекционной заболеваемости у детей в РФ за период 2018–2020 гг. современные тенденции не изменились, и первое место по частоте зарегистрированных заболеваний по-прежнему занимают острые респираторные инфекции (ОРИ). По официальным данным частота ОРИ у детей среди инфекционных заболеваний составляет 71 850,02 на 100 тыс. населения или 71%. Одним из самых частых проявлений заболеваний респираторного тракта служит такой хорошо известный симптом, как кашель, который вызывает наибольший дискомфорт как у маленького пациента, так и у его родителей, нарушается качество жизни ребенка и окружающих, об этом симптоме пишут многие авторы – отечественные и зарубежные. И именно с этой проблемой чаще всего сталкиваются врачи различных специальностей. Для лечения кашля в настоящее время используются препараты с разным действием в зависимости от характеристик и проявлений заболевания. Данные систематических обзоров и многоцентровых исследований показывают, что назначение мукоактивных препаратов при кашле у детей на фоне ОРИ оправданно и целесообразно. Обоснована необходимость комбинации различных препаратов, направленных на уменьшение воспаления дыхательных путей, улучшение мукоцилиарного клиренса, разжижение и облегчение эвакуации мокроты и, соответственно, уменьшение кашля. В статье кратко рассмотрены механизмы развития кашля при ОРИ, действия лекарственных веществ, входящих в состав комбинированного препарата при лечении кашля у детей, возможности использования комбинации муко- и бронхоактивных препаратов синтетического и растительного происхождения.

**Ключевые слова:** кашель, бромгексин, сальбутамол, гвайфенезин, острый бронхит, обструктивный бронхит, комбинированные препараты

**Благодарности.** Статья подготовлена при поддержке компании «Гленмарк».

**Для цитирования:** Старостина Л.С. Место комбинированных мукоактивных препаратов в терапии острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):225–233. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-225-233>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# The place of combined mucoactive drugs in the treatment of acute respiratory infections in children

Lada S. Starostina, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, [starostina\\_l\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:starostina_l_s@staff.sechenov.ru)

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

## Abstract

The problem of respiratory diseases and their therapy options still retains much of its urgency. Respiratory diseases in children are still super common. According to the data on infectious morbidity among children in the Russian Federation for the period 2018–2020, current trends have not changed, and the acute respiratory infections (ARI) are still ranked number one in terms of the frequency of registered diseases. According to the official records, the frequency of ARI in children among infectious diseases is 71,850.02 per 100,000 population, or 71%. Such well-known symptom as cough is one of the most frequent manifestations of respiratory diseases. It causes the greatest discomfort for both the little patients and their parents, the quality of life of the children and those around them worsens, many domestic and foreign authors mention this symptom in their works. And it is this problem that doctors of various specialties most often face. The cough is currently treated with drugs with different effects depending on the characteristics and manifestations of the disease. Systematic reviews and multicenter studies show that prescription of mucoactive drugs to treat cough in children with underlying ARI is substantiated and feasible. The authors substantiated the necessity of using combinations of various drugs aimed to reduce inflammation of the airways, improve mucociliary clearance, thin out and promote sputum discharge and, accordingly, reduce cough. The article briefly discusses the mechanisms of the development of cough in ARI, the action of drug substances included in the combination drugs used to treat cough in children, the possibility of using the combination of muco- and bronchoactive drugs of synthetic and plant origin.

**Keywords:** cough, bromhexine, salbutamol, guaifenesin, acute bronchitis, obstructive bronchitis, combination drugs

**Acknowledgments.** The article was prepared with the support of the Glenmark company.

**For citation:** Starostina L.S. The place of combined mucoactive drugs in the treatment of acute respiratory infections in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):225–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-225-233>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частым и устойчивым симптомом практически всех острых респираторных инфекций (ОРИ) детского возраста является кашель. Именно он сопровождает ОРИ на всем протяжении заболевания: сигнализирует о начале острого респираторного заболевания, меняется в течение болезни и подчас задерживается после выздоровления на довольно длительный период времени (так называемый постинфекционный кашель [1], который также нередко является причиной беспокойства родителей и обращения за медицинской помощью). Длительный кашель входит в пятерку ведущих причин обращений к врачу, так как при затяжном течении изнуряет пациента, существенно ухудшает качество жизни ребенка и его окружения, нередко требует дополнительного обследования и подбора патогенетической терапии [2–5].

## ЭТИОЛОГИЯ КАШЛЯ ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

Не только этиологический фактор определяет клиническую картину ОРИ. На течение заболевания влияют возраст пациента, преморбидный фон, состояние эпителиальных барьеров, присоединение вторичной бактериальной флоры и т. д. Симптомы ОРИ вне зависимости от возбудителя во многом неспецифичны: обычно отмечаются повышение температуры тела (преимущественно в первые 2–3 суток заболевания), снижение аппетита, астения и, конечно, кашель [3, 6–8].

По своей сути кашель – одна из важнейших защитно-приспособительных реакций органов дыхания на изменение физиологического равновесия, сложный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей [9, 10], который возникает при раздражении кашлевых рецепторов, нарушении проходимости дыхательных путей по разным причинам.

При любом ОРИ возникает нарушение бронхиальной проходимости, и это является одной из наиболее частых проблем, особенно в педиатрической практике. Причины разнообразны, но наиболее часто бронхиальная обструкция возникает при острых респираторных вирусных инфекциях. При этом необходимо учитывать факторы, предрасполагающие к возникновению нарушений бронхиальной проходимости [3, 6, 11]. У детей с респираторными заболеваниями, особенно раннего возраста, в патологический процесс вовлекаются не только верхние дыхательные пути, но и нередко нижние отделы дыхательных путей с развитием обструктивного синдрома, т. е. сужение просвета бронхов вследствие воспаления и развития отека слизистой оболочки и гиперпродукции слизи [12].

Образование трахеобронхиального секрета является физиологическим и важным защитным механизмом. Выведение образовавшейся мокроты обеспечивается движением ресничек мерцательного эпителия и физиологическим кашлевым рефлексом. Источником образования трахеобронхиальной слизи являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминаль-

ных бронхиол и альвеол. Количество клеток и желез, вырабатывающих секрет, как и самого секрета увеличивается в направлении от альвеол к крупным бронхам. Условия в дыхательных путях здорового человека не способствуют размножению патогенной микрофлоры, но при развитии инфекционного заболевания ситуация меняется. Удаление возбудителей из дыхательных путей обеспечивается мукоцилиарным транспортом при участии иммунной системы [13, 14]. Мерцательный эпителий респираторного тракта обеспечивает постоянное движение этого секрета в направлении полости рта, благодаря чему происходит эвакуация клеточных остатков, патологических агентов (вирусы, бактерии) и инородных частиц (пыль и др.). Трахеобронхиальный секрет представляет собой одну из первых линий защиты организма от воздействия вдыхаемых газов, пыли, микроорганизмов. Однако этот механизм нарушается при воздействии на слизистую оболочку респираторного тракта различных инфекционных, химических, физических и других факторов [5, 15, 16].

Первым барьером на пути возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) оказывается слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Именно здесь чаще всего разворачивается первичный воспалительный ответ и формируются предпосылки для дальнейшего распространения патологического процесса [17]. Увеличение количества бронхиальной слизи также является защитной реакцией с самых первых минут заболевания в ответ на попадание вирусов (или бактерий) на слизистую оболочку бронхиальной стенки. В месте внедрения возбудителя развивается воспалительный процесс, а уже в условиях воспаления изменяются реологические свойства мокроты: начинается гиперсекреция более вязкой слизи с повышенными адгезивными свойствами. Вязкий секрет снижает функциональную активность реснитчатого эпителия, сцепляя между собой реснички, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта и, как следствие, ослаблению первой линии защиты – уменьшению продукции секреторного IgA, интерферона и др. В результате нарушается дренажная функция дыхательных путей, создаются условия для нарушения проходимости дыхательных путей и развития бронхиальной обструкции, что приводит к инвазии микроорганизмами. Густой секрет раздражает афферентные кашлевые рецепторы *nervus vagus* в подслизистом слое, стимулируя кашлевой рефлекс. В этом случае кашель служит эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [9, 16, 18–20].

## ВЫБОР ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

Учитывая разнообразие и степень выраженности клинических симптомов, при лечении детей с ОРИ используются препараты, действующие на различные компоненты патологического процесса [5, 21]. Рациональный выбор и адекватное применение терапии у детей предполагают не только знание причин кашля и специфики механизма

формирования кашлевого рефлекса, но и особенностей препаратов, используемых при лечении кашля, и возможных побочных эффектов. Выбор лекарственных препаратов для лечения кашля – непростая задача в практике педиатра. Имеется широкий спектр средств, влияющих на кашель, но вопросы соотношения эффективности и безопасности их применения в педиатрии остаются открытыми [6, 22, 23]. При лечении острых респираторных заболеваний остро стоит проблема полипрагмазии – не всегда оправданного назначения целого комплекса симптоматических препаратов и антибиотиков [3, 8, 20, 24].

Значимое место в терапии кашля при ОРВИ занимают мукоактивные средства (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин и др.). Они способствуют разжижению мокроты, повышению секреции ее жидкой части, стимулируют работу реснитчатого эпителия, способствуют выработке сурфактанта. Основным направлением действия препаратов данной группы является оптимизация реологических свойств секрета дыхательных путей, что может положительно влиять на восстановление нарушенного мукоцилиарного клиренса [12, 25, 26].

Учитывая многофакторность патогенеза кашля при ОРВИ, необходимость действия на разные его звенья, особенно у детей раннего возраста, становятся понятны как актуальность использования комбинации мукоактивных препаратов, так и востребованность комбинированной терапии ОРВИ в педиатрической практике: необходимость достижения высокого клинического эффекта при применении относительно низких доз лекарственных препаратов и при условии минимизации рисков серьезных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий [27–30].

В статьях, посвященных терапии кашля, авторы описывают действие мукоактивных препаратов различных групп и необходимость их применения при разных видах кашля [1, 31, 32]. Однако все чаще врачи назначают не монотерапию, а комбинации различных препаратов для лечения кашля. Комбинированных препаратов с фиксированными дозами и проверенными эффектами, способных влиять сразу на несколько механизмов мукостаза, существует очень мало.

Одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов (полипрагмазия) является привычной практикой современной медицины. Необходимость применения комбинаций из различных лекарственных препаратов зачастую обусловлена стремлением достичь синергетического действия этих препаратов, обеспечить терапию прикрытия, т. е. предотвратить или нивелировать возможные побочные эффекты. В настоящее время проводятся работы, показывающие перспективность рационализации комбинированной медикаментозной терапии путем конструирования лекарственных препаратов, которые содержат в своем составе тщательно изученные сочетания нескольких лекарственных средств, в частности действующих веществ синтетического и растительного происхождения. Обосновывается целесообразность разработки таких комбинированных лекарственных препаратов для применения не только у взрослых пациентов, но и для использования в педиатрии [24].

Одним из таких изученных комбинированных препаратов является Аскорил [16, 22, 33], обладающий разнонаправленным действием. В состав Аскорила входят как синтетические препараты – сальбутамол сульфат, бромгексина гидрохлорид, так и вещество растительного происхождения – гвайфенезин. Все вещества давно известны и широко используются в медицинской практике.

Сальбутамол был запатентован в 1966 г. в Великобритании, одобрен для медицинского использования в 1982 г. Входит в Примерный перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (21-й список Всемирной организации здоровья на 2019 г.)<sup>1</sup>. Является селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов. Хорошо известен своими свойствами: затрудняет высвобождение гистамина, лейкотриенов, простагландина и других биологически активных веществ из тучных клеток, т. е. обладает противовоспалительным эффектом. Подавляет и раннюю, и позднюю реактивность бронхов; предупреждает и купирует бронхоспазм, что приводит к снижению сопротивления в дыхательных путях, увеличивая объем форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) и жизненную емкость легких (ЖЕЛ) – бронходилатирующий эффект. Этот эффект, наверное, является самым ярким, видимым сразу. Поэтому стоит напомнить, что, помимо уже перечисленных свойств, сальбутамол улучшает отхождение мокроты, так как стимулирует выработку слизи и, что очень важно, перевод непродуктивного кашля в продуктивный. За счет влияния на митотическую активность стимулирует восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, что улучшает мукоцилиарный клиренс. Он также способен увеличивать продукцию сурфактанта, который обладает бактерицидной и иммуномодулирующей функциями и стимулирует активность альвеолярных макрофагов, предупреждая присоединение и развитие вторичной бактериальной инфекции.

Вторым синтетическим препаратом, входящим в состав Аскорила, является бромгексин. Активное вещество вазин было выделено из растения *Adhatoda vasica*, которое применялось для разжижения мокроты и облегчения ее выделения. После проведенных исследований был синтезирован его химический аналог бромгексин, который известен с 1963 г. При приеме внутрь он превращается в печени в активный метаболит амброксол, который уменьшает вязкость секрета бронхиальных желез, оказывает муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие, что связано с деполимеризацией и разрушением в мокроте кислых мукопротеинов и мукополисахаридов. Помимо этого, бромгексин стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и, воздействуя на бронхиальные железы, вызывает высвобождение лизосомальных ферментов. Но одним из важных свойств препарата является его способность стимулировать синтез сурфактанта альвеолярными пневмоцитами II порядка и клетками Клара, что так же, как и сальбутамол, восстанавливает мукоцилиарный клиренс. Таким

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. Примерный перечень основных лекарственных средств: 21-й перечень, 2019 г. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331990>.

образом, бромгексин разжижает вязкий, липкий бронхиальный секрет, уменьшает его адгезивность и обеспечивает его продвижение по дыхательным путям [34].

Гвайфенезин обладает мукоактивным действием. В отличие от других составляющих, гвайфенезин – вещество растительного происхождения. Основой для производства гвайфенезина в 1912 г. послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева – *Guaiacum officinale* L. Использование гвайфенезина в терапии началось в конце XIX в., когда была обнаружена его антисептическая эффективность. Уже в те годы он применялся при очень большом числе заболеваний: для лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, туберкулеза легких, при диспепсии, тифе и ревматизме. Свое признание в качестве экспекторанта препарат получил только в 1952 г. С этого времени начинается активное использование гвайфенезина как противокашлевого средства при острых заболеваниях дыхательных путей и обострении хронического трахеобронхита, чаще в комбинациях с другими лекарственными препаратами, направленными на устранение респираторных симптомов, как указано в описании гвайфенезина в Государственном реестре лекарственных средств от 2009 г.<sup>2</sup> Комплексный эффект гвайфенезина заключается в стимуляции рецепторов слизистой оболочки желудка, при этом рефлекторно увеличивается секреция желез дыхательных путей. Гвайфенезин не только усиливает секрецию бронхиальных желез, но и ослабляет поверхностное натяжение и прилипание мокроты к слизистой бронхов, уменьшает ее адгезивность за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи. Кроме того, гвайфенезин повышает активность мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхиол, способствуя продвижению мокроты по дыхательным путям и ее выведению. В результате увеличивается объем выделяемой мокроты.

Комбинация препаратов, входящих в Аскорил (сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин), вступает в отношении потенцированного синергизма (фармакодинамическое усиление). В результате чего доза отдельных компонентов существенно снижена без ущерба для терапевтического эффекта, и вследствие этого побочные отрицательные эффекты выражены значительно меньше. При регулярном применении в малых дозах Аскорил стимулирует рост мерцательного эпителия бронхов, а это очень важно при хронических бронхитах и (или) астме, а также в ситуациях оголения слизистой оболочки и замены реснитчатого эпителия безреснитчатым. Замечательный препарат именно экспекторирующего действия с бронходилатацией и муколизисом, Аскорил эффективен при бронхообструкции. Есть мнение, что с учетом дозы веществ и получаемого эффекта основным действующим веществом Аскорила является гвайфенезин, а не бромгексин или сальбутамол, так как именно гвайфенезин разжижает мокроту в течение небольшого промежутка времени, и начинается ее активное выведение [28].

<sup>2</sup> Гвайфенезин (guaifenesin), описание. Государственный реестр лекарственных средств. М.: Медицинский совет, 2009. Т. 1, ч. 2.

Таким образом, следует понимать, что комплексное действие препарата состоит в том, что опосредуется влияние на все компоненты мукоцилиарного клиренса. Например, действие муколитика обусловлено его влиянием на состав мокроты: она становится менее вязкой. Но в случае малопродуктивного кашля этого эффекта будет недостаточно, и для того чтобы добиться улучшения мукоцилиарного клиренса, целесообразно подключать к терапии его стимулятор – мукокинетик. Таким образом, применение Аскорила может и должно быть востребовано не только в клинических ситуациях, сопровождающихся сочетанием продуктивного кашля и бронхообструкции, но и в целом ряде других случаев, сопровождающихся образованием трудноотделяемого секрета. Также с учетом противовоспалительного эффекта компонентов, стимуляции синтеза сурфактанта имеет смысл назначать Аскорил с самых первых дней ОРИ как для уменьшения симптомов воспаления, так и для профилактики вторичных осложнений.

Обращает внимание и вызывает интерес рандомизированное многоцентровое исследование S. Prabhu Shankar et al. [35], включившее пациентов с острым и хроническим бронхитом (в т. ч. подростков), в котором сравнивалась эффективность применения комбинированного препарата: бромгексина гидрохлорида 8 мг + гвайфенезина 100 мг + сальбутамола сульфата 2 мг и двух сочетаний лекарственных препаратов: сальбутамола 2 мг (перорально) + гвайфенезина 100 мг и сальбутамола 2 мг (перорально) + бромгексина 8 мг. Частота побочных эффектов в группе пациентов, получавших комбинированный препарат, была менее высокой, чем в других группах. Стоит обратить особое внимание, что даже при тройной комбинации активных фармакологических веществ побочных эффектов было меньше по сравнению с комбинациями двух активных веществ [35].

По данным исследований эффективности и безопасности Аскорила у пациентов с различными заболеваниями органов дыхания: острым и хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), пневмонией, проведенных в России и за рубежом, отмечена высокая эффективность терапии этим препаратом (78–96%) [1, 36–39].

Министерством здравоохранения РФ в 2017 г. был представлен проект документа «Стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу». В данном документе отмечено, что в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве в течение длительного периода фактически бесконтрольное применение антимикробных (антибактериальных) препаратов привело к развитию и распространению форм возбудителей инфекционных болезней, которые резистентны ко многим антибиотикам и противовирусным препаратам. Также указано, что резистентность микроорганизмов приводит к обострению хронических заболеваний, увеличению смертности во всех возрастных группах, снижает результаты лечения, требует

привлечения значительных ресурсов и в итоге снижает эффективность программ здравоохранения. Стремительное распространение лекарственной устойчивости микроорганизмов на современном этапе представляет собой серьезную глобальную угрозу, что отражено в резолюциях Генеральной ассамблеи ООН и Всемирной ассамблеи здравоохранения (проект распоряжения Правительства Российской Федерации «Об утверждении Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» (подготовлен Минздравом России 08.06.2017)) [36]. Применение препаратов, которые могут предотвратить присоединение вторичной бактериальной инфекции, уменьшить необходимость назначения системных антибактериальных препаратов (антибиотиков), позволит уменьшить лекарственную устойчивость микроорганизмов. Так, в исследовании Н.А. Геппе и др. [40] было показано, что в группе Аскорила при терапии ОРВИ было в 2,5 раза больше назначений антибактериальных препаратов по сравнению с терапией монокомпонентным препаратом.

В августе 2021 г. компанией «МАСМИ Россия», которая входит в международную исследовательскую группу компаний MASMI Research Group, проведен опрос-исследование, в котором приняли участие 100 врачей-педиатров из разных городов России. Из этого опроса выявлено, что по частоте жалоб кашель на фоне ОРВИ – самая распространенная причина обращений (более 52,2%), далее по частоте идут кашель на фоне острого и обструктивного бронхита (20,2 и 14,8% обращений соответственно). Также оценен практический опыт назначения лекарственных препаратов при данных нозологиях (рис.). Выявлено, что самыми назначаемыми являются

фитопрепараты и пероральные муколитики при ОРВИ; при остром бронхите часто сочетание мукокинетиков и муколитиков в виде отдельных монопрепаратов; при обструктивном бронхите предпочтение отдается комбинированным препаратам с фиксированными дозами активных веществ. Желание врачей воздействовать на все звенья патогенеза кашля отражено в данном исследовании. Однако стоит отметить, что по фармакологической нагрузке при обструктивном бронхите пациент получает меньше как самих препаратов, так и их дозы, но с более выраженным терапевтическим эффектом.

Наиболее оправданным представляется использование такой комбинации в начальный период заболевания при относительно небольшом количестве отделяемой мокроты. В этой ситуации экспекторант позволяет увеличить количество и гидратацию мокроты, мукокинетик – нормализовать вязкость, адгезивность и мукоцилиарный клиренс,  $\beta_2$ -адреномиметик – увеличить частоту биения ресничек мерцательного эпителия и скорость мукоцилиарного клиренса.

Хочется обратить внимание, что рецептура комбинированного препарата позволяет уменьшить разовые дозы активных лекарственных веществ, что ведет к уменьшению как числа нежелательных явлений по сравнению с приемом монопрепаратов в стандартных дозах, так и фармакологической нагрузки (табл.) [22, 23, 39, 41].

В табл. представлены дозы активных веществ препарата. Обращает внимание, что в сиропе в разовой дозе 10 мл количество бромгексина в 2 раза меньше по сравнению с монопрепаратом бромгексин. То же наблюдается и случае назначения разовой детской дозы (5 мл): количество вещества в комбинации в 2 раза меньше.

Также в табл. представлена новая форма Аскорила – пероральный раствор. В отличие от сиропа в состав

● **Рисунок.** Практика назначения мукоактивных препаратов участковыми педиатрами  
● **Figure.** District pediatrician practice in prescribing mucoactive drugs



- **Таблица.** Состав комбинированного препарата Аскорил в зависимости от формы выпуска
- **Table.** The combined drug Ascoril composition depending on its dosage form

Активное вещество	Пероральный раствор, 10 мл	Сироп, 10 мл	Таблетка
Сальбутамол сульфат	2 мг	2 мг	2 мг
Бромгексин гидрохлорид	4 мг	4 мг	8 мг
Гвайфенезин	100 мг	100 мг	100 мг

не входят желтый краситель «солнечный закат», сахароза. Это позволяет расширить возможности назначения препарата аллергикам и пациентам с сахарным диабетом. Стоит обратить внимание, что пероральная форма не предусматривает применение препарата в ингаляции через небулайзер.

Таким образом, Аскорил экспекторант одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза кашля, сопровождающегося образованием трудноотделяемого вязкого бронхиального секрета при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях: ОРВИ, остром и хроническом бронхите, бронхиальной астме, ХОБЛ, пневмонии, коклюше и др. Его применение приобретает особую актуальность в условиях, когда затруднено или невозможно проведение ингаляционной терапии [28, 39].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка П., 5 лет 4 мес. Родители обратились с жалобами на сохраняющийся кашель. Из анамнеза заболевания: за 10 дней до консультации перенесла ОРВИ с повышением температуры до 38,2 °С, ринитом. Через 3 дня от начала ринита начался кашель. По месту жительства врач назначил промывание носа, сосудосуживающие, ингаляции с минеральной водой, ацетилцистеин. Через 5 дней купировался ринит, однако кашель усилился, стал влажным.

При осмотре: состояние ближе к средней тяжести. Дыхание шумное на выдохе. Кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз. Носовое дыхание умеренно затруднено, отделяемого нет. Зев спокоен, небольшая гипертрофия миндалин. В легких дыхание жесткое, выдох

удлинен. Выслушиваются влажные крупнокалиберные хрипы на выдохе. После кашля (влажный, мокроту слотнула) хрипы купируются, однако выдох остается удлиненным. Тоны сердца звучные, умеренная тахикардия 115–120 в минуту. Систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

По данным компьютерной бронхофлюорографии (исследования функции внешнего дыхания) выдох удлинен, повышение акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне (свыше 5000 Гц).

По данным осмотра, проведенного исследования поставлен диагноз «обструктивный бронхит (впервые)». Назначен Аскорил сироп по 5 мл 3 раза в день 5 дней. На контрольном осмотре: кашель купировался, аускультативная картина нормализовалась.

Учитывая длительность заболевания, первичный эпизод бронхиальной обструкции, отсутствие небулайзера выбор был сделан в пользу комбинированного перорального препарата с целью снятия воспаления, восстановления действия реснитчатого эпителия и мукоцилиарного клиренса, улучшения эвакуации мокроты, купирования бронхообструктивного синдрома.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, только комплексный подход к терапии обструктивного синдрома при ОРВИ с учетом клинической ситуации и возраста ребенка может обеспечить высокую терапевтическую эффективность [23, 33] и оказать положительное влияние на качество жизни пациента. Это позволяет реализовать назначение комбинированного препарата Аскорил в форме сиропа или перорального раствора с первых дней заболевания ОРВИ, включая острый и обструктивный бронхит, сопровождающиеся любым видом кашля (исключая сухой и кашель, не связанный с респираторными заболеваниями), хронические заболевания легких (ХОБЛ, муковисцидоз), а также для терапии пневмонии, бронхиолита и для восстановления реснитчатого эпителия при постинфекционном кашле.



Поступила / Received 10.11.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 30.11.2021  
Принята в печать / Accepted 09.12.2021

## Список литературы

1. Пянькина М.А., Овчинников А.Ю., Коростелев С.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(4):78–81. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-46682013417>.
2. Геппе Н.А., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Абдрахманова С.Т. и др. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2018. 200 с.
3. Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Максимова Е.М. Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей. *Медицинский совет*. 2020;(10):42–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-42-47>.
4. Сорока Н.Д. Динамика кашлевого синдрома при острых респираторных инфекциях у детей. Подходы к терапии малопродуктивного неэффективного кашля. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(8):25–29. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Dinamika\\_kashlevogo\\_sindroma\\_pri\\_ostryh\\_respiratornyh\\_infekciyah\\_u\\_detey\\_Podhody\\_k\\_terapii\\_maloproduktivnogo\\_neeffektivnogo\\_kashlya/](https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Dinamika_kashlevogo_sindroma_pri_ostryh_respiratornyh_infekciyah_u_detey_Podhody_k_terapii_maloproduktivnogo_neeffektivnogo_kashlya/).
5. Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с.
6. Геппе Н.А., Дронов И.А., Баяндина Г.Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей. *Доктор.Ру*. 2017;(4):14–18.

- Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/terapevticheskaya-taktika/>.
7. Княжеская Н.П., Боков Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ*. 2013;(7):368–370. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/kombinirovannyy\\_preparat\\_askoril\\_v\\_terapii\\_kashlya\\_i\\_bronhoobstrukcii/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/kombinirovannyy_preparat_askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/).
  8. Малахов А.Б., Дронов И.А., Шахназарова М.Д. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) для лечения острых респираторных инфекций у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;(1):65–69. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016\\_1/effektivnost-i-bezopasnost-kombinirovannogo-preparata-bromgeksin-gvayfenezin-salbutamol-dlya-lecheni/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_1/effektivnost-i-bezopasnost-kombinirovannogo-preparata-bromgeksin-gvayfenezin-salbutamol-dlya-lecheni/).
  9. Геппе Н.А., Малахов А.Б. (ред.). *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: практическое руководство для врачей*. М.; 2012. 47 с.
  10. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель: дифференциальная диагностика и дифференцированное лечение. *Терапевтический архив*. 2012;84(8):95–102. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31137>.
  11. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Машукова Н.Г., Колосова Н.Г. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии. *РМЖ*. 2011;(22):1371. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Prichiny\\_bronhialnoy\\_obstrukcii\\_u\\_detey\\_i\\_napravleniya\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Prichiny_bronhialnoy_obstrukcii_u_detey_i_napravleniya_terapii/).
  12. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. Спецвыпуск*. 2012;(17):38–45. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/mukoliticheskie\\_i\\_bronkholiticheskie\\_sredstva\\_v\\_terapii\\_bronhialnoy\\_obstruktsii\\_pri\\_orvi\\_u\\_detey.html](https://umedp.ru/articles/mukoliticheskie_i_bronkholiticheskie_sredstva_v_terapii_bronhialnoy_obstruktsii_pri_orvi_u_detey.html).
  13. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl*. 2013;(136):1–51. <https://doi.org/10.1111/apm.12099>.
  14. 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>.
  15. Шмелева Н.М. Комбинированные муколитики в практике врача-терапевта. *Практическая пульмонология*. 2015;(3):80–86. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP\\_3\\_2015\\_80.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2015_80.pdf).
  16. Шмелева Н.М. Применение комбинированного мукокорегулятора Аскорил при заболеваниях органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2012;84(10):86–90. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31155/>.
  17. Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов. *РМЖ*. 2012;(24):1222–1227. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ciliarnyy\\_epitelyi\\_pri\\_respiratornykh\\_virusnykh\\_infekciyah\\_u\\_detey\\_Vliyaniye\\_lekarstvennykh\\_preparatov/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ciliarnyy_epitelyi_pri_respiratornykh_virusnykh_infekciyah_u_detey_Vliyaniye_lekarstvennykh_preparatov/).
  18. Васильева О.С., Гущина Е.Е. Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном. *РМЖ*. 2012;(26):1344–1348. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Askoril\\_v\\_lechenii\\_zabolevaniy\\_dyhatelnoy\\_sistemy\\_novoe\\_ob\\_izvestnom/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Askoril_v_lechenii_zabolevaniy_dyhatelnoy_sistemy_novoe_ob_izvestnom/).
  19. Самсыгина Г.А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2013;92(3):38–42. Режим доступа: [https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/329/2013\\_3\\_3697.pdf](https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/329/2013_3_3697.pdf).
  20. Косенко И.М. Кашель у детей – рациональный подход к лечению. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):141–148. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.571>.
  21. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Совершенствование терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2010;5(5):89–92. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2010/tom-5-nomer-5/10122>.
  22. Ровкина Е.И. Эффективность и безопасность отхаркивающего лекарственного средства Аскорил. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2000;(4):54–55.
  23. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Ибрагимова Ж.Р. Изучение клинической эффективности и безопасности комбинированной терапии кашля при остром бронхите у детей. *Практическая медицина*. 2013;75(6):3–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43948444>.
  24. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Гамагина М.В. Актуальность исследования по созданию лекарственных средств полифункционального действия, сочетающих фармацевтические субстанции природного и синтетического происхождения. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020;22(1):80–85. <http://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-80-85>.
  25. Коршунова Е.В., Сорока Н.Д. Особенности мукоактивной терапии острых респираторных инфекций у детей, протекающих с бронхообструктивным синдромом. *Terra Medica Nova*. 2009;(4–5):17–19. Режим доступа: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/4-5-59-2009-f125.pdf>.
  26. Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Козлов Р.С., Куличенко Т.В. и др. *Бронхит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 42 с. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Бронхит\\_дети\\_СПР\\_2020\\_30.09.2020\\_BA\\_принято.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Бронхит_дети_СПР_2020_30.09.2020_BA_принято.pdf).
  27. Дроздов В.Н., Сереброва Н.Ю., Воробьева О.А., Стародубцев А.К., Добровольский О.В. Современные возможности терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(17):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
  28. Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Фармакодинамический синергизм Аскорила. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;(11–1):38. Режим доступа: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=8286>.
  29. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
  30. Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>.
  31. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция у детей: клинические рекомендации*. М.; 2019. 42 с. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР\\_1.06.2021.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР_1.06.2021.pdf).
  32. Симонова О.И. Муколитики для детей при ОРВИ: от теории к практике. *Фарматека*. 2017;(4):16–23. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34668>.
  33. Федосеев Г.Б., Знакова М.К., Ровкина Е.И. Клинические аспекты применения Аскорила в пульмонологической клинике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002;(2):64–67.
  34. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Глава 8. Муколитики и отхаркивающие средства. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания*. М.: Литтерра; 2004. С. 104–111. Режим доступа: <https://kingmed.info/media/book/3/2063.pdf>.
  35. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/49648733\\_Efficacy\\_safety\\_and\\_tolerability\\_of\\_salbutamol\\_guaiphenesin\\_bromhexine\\_ascorilR\\_expectorant\\_versus\\_expectorants\\_containing\\_salbutamol\\_and\\_either\\_guaiphenesin\\_or\\_bromhexine\\_in\\_productive\\_cough\\_A\\_random](https://www.researchgate.net/publication/49648733_Efficacy_safety_and_tolerability_of_salbutamol_guaiphenesin_bromhexine_ascorilR_expectorant_versus_expectorants_containing_salbutamol_and_either_guaiphenesin_or_bromhexine_in_productive_cough_A_random).
  36. Дронов И.А., Шаталина С.И. Роль симптоматической терапии респираторных инфекций дыхательных путей у детей в предупреждении и преодолении лекарственной устойчивости микроорганизмов. *Фарматека*. 2017;(11):46–51. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35241>.
  37. Нурожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. *Клиническая медицина*. 2013;91(6):50–55. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19412141>.
  38. Овчинников А.Ю., Панякина М.А., Коростелев С.А., Митюк А.М. Продуктивный кашель при ОРВИ. Возможности современной терапии. *РМЖ*. 2014;(6):445–448. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya\\_farmakologiya/Produktivnyy\\_kashely\\_pri\\_ORVI\\_Vozmognosti\\_sovremennoy\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Produktivnyy_kashely_pri_ORVI_Vozmognosti_sovremennoy_terapii/).
  39. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Современные возможности мукоактивной терапии. *Фарматека*. 2015;(14):81–85. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31934>.
  40. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011;(1). Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/primeneniye\\_kombinirovannoy\\_terapii\\_pri\\_lechenii\\_ostrykh\\_respiratornykh\\_zabolevaniy\\_u\\_detey.html](https://umedp.ru/articles/primeneniye_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html).
  41. Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Фиксированные комбинации мукоактивных препаратов в программе лечения кашля. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):74–82. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP\\_1\\_2015\\_74.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf).

## References

- Paniakina M.A., Ovchinnikov A.Yu., Korostelev S.A. Postinfectious cough – a modern view to the pathogenesis and treatment options. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(4):78–81. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-46682013417>.
- Geppе N.A., Kozlova L.V., Gorelov A.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Abdrakhmanova S.T. *Acute respiratory tract infections in children. Diagnostics, treatment, prevention: clinical guidelines*. Moscow: MedKom-Pro; 2018. 200 p. (In Russ.).
- Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D., Maksimova E.M. Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-42-47>.
- Soroka N.D. Dynamics of cough syndrome in acute respiratory infections in children. Approaches to the treatment of unproductive ineffective cough. *RMJ. Medical Review*. 2019;(8):25–29. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Dinamika\\_kashlevogo\\_sindroma\\_pri\\_ostryh\\_respiratornyh\\_infekciyah\\_u\\_detey\\_Podhody\\_k\\_terapii\\_maloproduktivnogo\\_ineffektivnogo\\_kashlya/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Dinamika_kashlevogo_sindroma_pri_ostryh_respiratornyh_infekciyah_u_detey_Podhody_k_terapii_maloproduktivnogo_ineffektivnogo_kashlya/).
- Chuchalin A.G., Ambrosimov V.N. *Cough*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 160 p. (In Russ.).
- Geppе N.A., Dronov I.A., Bayandina G.N. Approaches to Treating Acute Respiratory Infections in Children. *Doctor.Ru*. 2017;(4):14–18. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/terapevcheskaya-taktika/>.
- Knyazheskaya N.P., Bokov E.V., Tatarskiy A.R. Combined drug Ascoril in the therapy of cough and bronchoobstruction. *RMJ*. 2013;(7):368–370. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/kombinirovannyj\\_preparat\\_askoril\\_v\\_terapii\\_kashlya\\_i\\_bronhoobstrukcii/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/kombinirovannyj_preparat_askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/).
- Malakhov A.B., Dronov I.A., Shakhnazarova M.D. Efficacy and safety of using combined medication (bromhexine + guaifenesin + salbutamol) for treating the acute respiratory infections in children. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl)*. 2016;(1):65–69. (In Russ.) Available at: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016\\_1/effektivnost-i-bezopasnost-kombinirovannogo-preparata-bromgeksin-gvayfenezin-salbutamol-dlya-lecheni/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_1/effektivnost-i-bezopasnost-kombinirovannogo-preparata-bromgeksin-gvayfenezin-salbutamol-dlya-lecheni/).
- Geppе N.A., Malakhov A.B. (eds). *An integrated approach to the treatment and prevention of acute respiratory infections in children: A practical guide for doctors*. Moscow; 2012. 47 p. (In Russ.).
- Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. Cough: differential diagnosis and differentiated treatment. *Terapevcheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2012;84(8):95–102. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31137>.
- Geppе N.A., Seliverstova N.A., Malyshev V.S., Mashukova N.G., Kolosova N.G. Causes of bronchial obstruction in children and directions of therapy. *RMJ*. 2011;(22):1371. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Prichiny\\_bronhialnoy\\_obstrukcii\\_u\\_detey\\_i\\_napravleniya\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Prichiny_bronhialnoy_obstrukcii_u_detey_i_napravleniya_terapii/).
- Geppе N.A., Malakhov A.B. Mucolytic and broncholytic agents in the treatment of bronchial obstruction in acute respiratory viral infections in children. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. Spetsvyпуск = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics. Special Issue*. 2012;(17):38–45. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/mukoliticheskie\\_i\\_bronkholiticheskie\\_sredstva\\_v\\_terapii\\_bronhialnoy\\_obstruktsii\\_pri\\_orvi\\_u\\_detey.html](https://umedp.ru/articles/mukoliticheskie_i_bronkholiticheskie_sredstva_v_terapii_bronhialnoy_obstruktsii_pri_orvi_u_detey.html).
- Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl*. 2013;(136):1–51. <https://doi.org/10.1111/apm.12099>.
- 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/NEJMra0910061>.
- Shmeleva N.M. Combined Mucolytics in the Practice of a General Practitioner. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2015;(3):80–86. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP\\_3\\_2015\\_80.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2015_80.pdf).
- Shmeleva N.M. The use of the combined mucoregulator ascoril in respiratory diseases. *Terapevcheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2012;84(10):86–90. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31155/>.
- Geppе N.A., Ozerskaya I.V., Malyavina U.S. Ciliary epithelium in respiratory viral infections in children. The effect of drugs. *RMJ*. 2012;(24):1222–1227. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ciliarnyy\\_epitelyy\\_pri\\_respiratornyh\\_virusnyh\\_infekciyah\\_u\\_detey\\_Vliyaniye\\_lekarstvennyh\\_preparatov/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ciliarnyy_epitelyy_pri_respiratornyh_virusnyh_infekciyah_u_detey_Vliyaniye_lekarstvennyh_preparatov/).
- Vasilyeva O.S., Gushchina E.E. Accelerated in the treatment of diseases of the respiratory system: new about the known. *RMJ*. 2012;(26):1344–1348. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Askoril\\_v\\_lechenii\\_zabolevaniy\\_dyhatelnoy\\_sistemy\\_novoe\\_ob\\_izvestnom/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Askoril_v_lechenii_zabolevaniy_dyhatelnoy_sistemy_novoe_ob_izvestnom/).
- Samsygina G.A. Modern treatment of acute respiratory diseases in children. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2013;92(3):38–42. (In Russ.) Available at: [https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/329/2013\\_3\\_3697.pdf](https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/329/2013_3_3697.pdf).
- Kosenko I.M. Childhood cough – rational approach to treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;12(1):141–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.571>.
- Geppе N.A., Seliverstova N.A., Utyusheva M.G. Improvement of cough therapy in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2010;5(5):89–92. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2010/tom-5-nomer-5/10122>.
- Rovkina E.I. The efficacy and safety of the expectorant drug Ascoril. *Novyye Sankt-Peterburgskie vrachebnyye vedomosti = New St Petersburg Medical Statements*. 2000;(4):54–55. (In Russ.).
- Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Ibragimova Zh.R. Study of clinical efficacy and safety of combined cough therapy in acute bronchitis in children. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2013;75(6):3–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43948444>.
- Sampiev A.M., Nikiforova E.B., Gamagina M.V. Relevance of researches on creation of medicines of polyfunctional action combining pharmaceutical substances of natural and synthetic origin. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal "Puls" = Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2020;22(1):80–85. (In Russ.) <http://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-80-85>.
- Korshunova E.V., Soroka N.D. Features of mucocactive therapy of acute respiratory infections in children with bronchoobstructive syndrome. *Terra Medica Nova*. 2009;(4–5):17–19. (In Russ.) Available at: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/4-5-59-2009-f125.pdf>.
- Andreeva I.V., Bakradze M.D., Baranov A.A., Vishneva E.A., Kozlov R.S., Kulichenko T.V. et al. *Bronchitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 42 p. (In Russ.) Available at: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Бронхит\\_дети\\_СПП\\_2020\\_30.09.2020\\_BA\\_принято.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Бронхит_дети_СПП_2020_30.09.2020_BA_принято.pdf).
- Drozdov V.N., Serebrova S.Yu., Vorobyeva O.A., Starodubtsev A.K., Dobrovolsky O.V. Current opportunities for the treatment of respiratory diseases in paediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(17):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
- Sergienko A.V., Ivashev M.N. Pharmacodynamic synergism of Ascoril. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education*. 2015;(11–1):38. (In Russ.) Available at: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=8286>.
- Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
- Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L., Melnikova I.M. Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection in children: clinical guidelines*. Moscow; 2019. 42 p. (In Russ.) Available at: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПП\\_1.06.2021.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПП_1.06.2021.pdf).
- Simonova O.I. Mucolytics for children with ARI: from theory to practice. *Farmateka*. 2017;(4):16–23. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/r/archive/article/34668>.
- Fedoseev G.B., Zinakova M.K., Rovkina E.I. Clinical aspects of the use of Ascoril in a pulmonological clinic. *Novyye Sankt-Peterburgskie vrachebnyye vedomosti = New St Petersburg Medical Statements*. 2002;(2):64–67. (In Russ.).
- Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. Chapter 8. Mucolytics and expectorants. In: Chuchalin A.G. (ed.). *Rational pharmacotherapy of respiratory diseases*. Moscow: Litterra; 2004, pp. 104–111. (In Russ.) Available at: <https://king-med.info/media/book/3/2063.pdf>.
- Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/49648733\\_Efficacy\\_safety\\_and\\_tolerability\\_of\\_salbutamol\\_guaifenesin\\_bromhexine\\_ascorilR\\_expectorant\\_versus\\_expectorants\\_containing\\_salbutamol\\_and\\_either\\_guaifenesin\\_or\\_bromhexine\\_in\\_productive\\_cough\\_A\\_random](https://www.researchgate.net/publication/49648733_Efficacy_safety_and_tolerability_of_salbutamol_guaifenesin_bromhexine_ascorilR_expectorant_versus_expectorants_containing_salbutamol_and_either_guaifenesin_or_bromhexine_in_productive_cough_A_random).
- Dronov I.A., Shatalina S.I. The role of symptomatic therapy of respiratory infections of the respiratory tract in children in the prevention and over-

- coming of drug resistance of microorganisms. *Farmateka*. 2017;(11):46–51. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35241>.
37. Nurgozhin T.S., Gulyaev A.E., Ermekbaeva B.A., Zhaugasheva S.K., Abuova G.T., An E.A. Results of an international multicenter non-interventional clinical study of the efficacy and safety of ascoril expectorant in the treatment of cough, carried out in the Republic of Kazakhstan and in the Republic of Uzbekistan. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(6):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19412141>.
38. Ovchinnikov A.Yu., Panyakina M.A., Korostelev S.A., Mityuk A.M. Productive cough with ARVI. Possibilities of modern therapy. *RMJ*. 2014;(6):445–448. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya\\_farmakologiya/Produktivnyy\\_kashely\\_pri\\_ORVI\\_Vozmognosti\\_sovremennoy\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Produktivnyy_kashely_pri_ORVI_Vozmognosti_sovremennoy_terapii/).
39. Zaitsev A.A., Okovity S.V., Kryukov E.V. Modern possibilities of mucoactive therapy. *Farmateka*. 2015;(14):81–85. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31934>.
40. Geppe N.A., Seliverstova N.A., Utyusheva M.G. Application of combined therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya = Effective Pharmacotherapy. Peditria*. 2011;(1). (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/primenenie\\_kombinirovannoy\\_terapii\\_pri\\_lechenii\\_ostrykh\\_respiratornykh\\_zabolevaniy\\_u\\_detey.html](https://umedp.ru/articles/primenenie_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html).
41. Klyachkina I.L., Sinopalnikov A.I. Fixed combinations of mucoactive drugs in the cough treatment program. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2015;(1):74–82. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP\\_1\\_2015\\_74.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf).

---

#### **Информация об авторе:**

**Старостина Лада Сергеевна**, к.м.н., педиатр, пульмонолог, неонатолог Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья детей имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [starostina\\_l\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:starostina_l_s@staff.sechenov.ru)

#### **Information about the author:**

**Lada S. Starostina**, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Pulmonologist, Neonatologist at the University Children's Clinical Hospital, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases at the N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [starostina\\_l\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:starostina_l_s@staff.sechenov.ru)

## Ведение пациента с миофасциальным болевым синдромом (синдромом грушевидной мышцы): клиническое наблюдение

**Г.Н. Бельская** , <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, [belskaya@neurology.ru](mailto:belskaya@neurology.ru)

**Г.В. Макаров**, <https://orcid.org/0000-0003-4987-5310>, [makarov@neurology.ru](mailto:makarov@neurology.ru)

**А.Д. Волковицкая**, <https://orcid.org/0000-0002-5723-5228>, [volkovitskaya@neurology.ru](mailto:volkovitskaya@neurology.ru)

Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

### Резюме

В статье рассматривается клинический случай лечения одного из вариантов миофасциального болевого синдрома – синдрома грушевидной мышцы без признаков нейропатии седалищного нерва. Особенность этого случая заключается в коморбидности описанного синдрома с диабетической сенсомоторной полинейропатией и остеопорозом, что потребовало назначения комплексной терапии. Диагноз был подтвержден дополнительными методами исследования: данными спондилографии, электронеуромиографии, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и УЗИ грушевидной мышцы. Была выбрана тактика ведения больной, основанная на федеральных клинических рекомендациях по терапии больных с неспецифической болью в спине. Лечение включало нелекарственные и лекарственные методы. С целью купирования болевого синдрома был назначен декскетопрофен в дозе 2 мл внутримышечно на 2 мл 0,5% раствора лидокаина – 1 раз в день №2 – под навигацией с помощью ультразвукового исследования. В последующем был осуществлен перевод на пероральный прием в дозе по 25 мг 3 раза в день в течение 3 дней. Ступенчатая схема назначения декскетопрофена – введение его в грушевидную мышцу с последующим переводом на пероральный прием – позволила значительно уменьшить выраженность боли уже через 5 дней лечения. Комплексное воздействие на спазмированную грушевидную мышцу с помощью таблетированного миорелаксанта в сочетании с постизометрической релаксацией позволили достаточно быстро купировать болевой синдром, профилактировать его хронизацию. Назначение препарата тиоктовой кислоты преследовало две цели: улучшить метаболизм спазмированной мышцы и восстановить энергетический метаболизм периферических нервов. В результате применения комплексной, патогенетически обоснованной терапии был достигнут положительный терапевтический эффект.

**Ключевые слова:** клиническое наблюдение, коморбидность, синдром грушевидной мышцы, диабетическая полинейропатия, миорелаксация, декскетопрофен, тиоктовая кислота

**Для цитирования:** Бельская Г.Н., Макаров Г.В., Волковицкая А.Д. Ведение пациента с миофасциальным болевым синдромом (синдромом грушевидной мышцы): клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):234–240. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-234-240>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Management of a patient with myofascial pain syndrome (piriformis syndrome): clinical follow-up

**Galina N. Belskaya** , <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, [belskaya@neurology.ru](mailto:belskaya@neurology.ru)

**German V. Makarov**, <https://orcid.org/0000-0003-4987-5310>, [makarov@neurology.ru](mailto:makarov@neurology.ru)

**Alla D. Volkovitskaya**, <https://orcid.org/0000-0002-5723-5228>, [volkovitskaya@neurology.ru](mailto:volkovitskaya@neurology.ru)

Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

### Resume

The article considers a clinical case of treatment of one of the variants of myofascial pain syndrome – piriformis syndrome without signs of sciatic nerve neuropathy. The peculiarity of the case is the comorbidity of the opioid syndrome with diabetic sensorimotor polyneuropathy and osteoporosis, which required the appointment of complex therapy. The diagnosis was confirmed by additional research methods: spondylography, MRI of the lumbosacral spine, ultrasound of the piriformis muscle, electroneuromyography. A patient management tactic was chosen based on federal clinical guidelines for the treatment of patients with nonspecific back pain. Treatment included non-medicinal and medicinal methods. In order to relieve pain, dexketoprofen was prescribed 2 ml intramuscularly per 2 ml of 0.5% lidocaine solution – 1 time a day No. 2 – under navigation by ultrasound. Subsequently, the transfer was made to oral administration of 25 mg 3 times a day for 3 days. A step-by-step scheme of prescribing dexketoprofen: its introduction into the piriformis muscle with subsequent transfer to oral administration allowed to significantly reduce the severity of pain after 5 days of treatment. The complex effect on the spasmodic piriformis muscle with the help of a tableted muscle relaxant in combination with postisometric relaxation made it possible to quickly stop the pain syndrome

and prevent its chronization. The administration of the preparation of thioctic acid pursued two goals: to improve the metabolism of the spasmodic muscle and restore the energy metabolism of peripheral nerves. As a result of the use of complex, pathogenetically based therapy, a positive effect was achieved.

**Keywords:** clinical observation, comorbidity, piriformis muscle syndrome, diabetic polyneuropathy, muscle relaxation

**For citation:** Belskaya G.N., Makarov G.V., Volkovitskaya A.D. Management of a patient with myofascial pain syndrome (piriformis syndrome): clinical observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):234–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-234-240>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром грушевидной мышцы (СГМ) или синдром глубоких ягодичных мышц – это клиническое заболевание, относящееся к одному из наиболее часто встречающихся вариантов миофасциального болевого синдрома (МФС). По данным литературы, СГМ выявляется не менее, чем у 50% больных дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом [1], чаще данная патология встречается у женщин [2, 3]. В клинической картине основным проявлением заболевания является ноющая, тянущая боль в области ягодицы, крестцово-подвздошного и тазобедренного суставов и/или в бедре, усиливающаяся при ходьбе и при приведении бедра [1, 4].

Г.М. Ахмедова и Т.В. Зимакова [5] выделяют 5 вариантов проявления СГМ: без клинических проявлений седалищной нейропатии, с подгрушевидной седалищной нейропатией, с преимущественным поражением волокон большеберцового нерва, малоберцового нерва либо нижней ягодичной артерии.

Разнообразие клинических форм СГМ нередко затрудняет диагностику и лечение этого состояния [6]. Классический подход к лечению больных с СГМ заключается в использовании медикаментозной терапии, физиотерапевтических методов, восстановительного лечения. Поскольку в патогенезе данного заболевания чрезвычайно важное значение имеет воспаление, то очевидно, что наиболее весомую роль в лечении имеют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7–9]. При выборе НПВП для медикаментозной терапии следует принимать во внимание клинические особенности каждого пациента, включая имеющуюся у него коморбидную патологию.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Н., 63 года, обратилась амбулаторно к неврологу с жалобами на постоянную ноющую интенсивную боль (8 баллов по ВАШ) в области правой ягодицы, тазобедренного сустава, усиливающуюся во время ходьбы и при приседании на корточки. При расспросе пациентки выяснилось, что описанные боли беспокоят ее в течение 4 дней, когда после физической нагрузки на дачном участке появилась боль в поясничном отделе позвоночника. На следующий день боль в пояснице уменьшилась, однако возникла в правой ягодичной области, постепенно нарастая. Тем не менее больная не сразу обратилась

за медицинской помощью, т. к. ранее периодически возникающие эпизоды болей в нижней части спины после физической нагрузки были непродолжительными и проходили после приема анальгетиков. Для купирования болевого синдрома самостоятельно начала принимать метамизол натрия в дозе 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день, к моменту осмотра дозировка препарата была увеличена до 5 таблеток в день. Поскольку прием анальгетика приносил только временное облегчение, решила обратиться к неврологу.

Пациентка сообщила, что около года тому назад, поскользнувшись, упала, ударилась о землю областью копчика, вследствие чего возникла умеренная боль, небольшая подкожная гематома. Лечилась самостоятельно, используя местные обезболивающие мази. Спустя 1,5 нед. эти проявления прошли.

Выяснилось, что с 2014 г. женщина наблюдается у эндокринолога по поводу сахарного диабета II типа. В начале заболевания пациентка получала гликлазид в дозе 60 мг/сут, в настоящее время доза гликлазида повышена до 120 мг/сут. Кроме того, в течение последнего года получает ралоксифен в дозе 60 мг в день, таблетированные бисфосфонаты, комбинированные препараты кальция и витамина Д – по поводу постменопаузального остеопороза.

Имеет высшее образование. В настоящее время работает менеджером, ведет малоподвижный образ жизни. Социально-бытовые условия удовлетворительные. Вредные привычки отрицает.

**Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований.** При обращении было проведено исследование неврологического статуса пациентки: сознание ясное, контактна, адекватна, ориентирована в пространстве, времени и собственной личности. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели, D=S, зрачки правильной формы, D=S, фотореакция прямая и содружественная сохранены, нистагма нет, движения глазных яблок в полном объеме. Корнеальные рефлексы сохранены с двух сторон. Мимическая мускулатура симметрична, слух сохранен. Девиации языка нет. Глоточные и небные рефлексы живые, D=S, глотание не нарушено, мягкое небо симметрично, экскурсия достаточная, фонация не нарушена. Симптомы орального автоматизма (хоботовый, Маринеску-Радовичи слабо положительные). Парезов нет. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук средней живости, коленные и ахилловы – низкие,

D=S. Брюшные рефлексы вызываются с двух сторон, патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Походка: с тростью, щадящая из-за болей правую ногу.

Определялось усиление поясничного лордоза, умеренная болезненность при пальпации остистых отростков и проекции фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника, при этом при перкуссии позвоночных структур боль не усиливалась. Выявлена болезненность мест прикрепления грушевидной мышцы в области верхушки большого вертела бедренной кости и крестцово-подвздошного сочленения справа. При проведении диагностических проб получены следующие результаты: симптомы Ласега отрицательные с 2 сторон, справа положительные симптомы Бонне-Бобровниковой (боль при пассивном приведении внутрь согнутого бедра), Гроссмана (в ответ на поколачивание по остистым отросткам LIV, LV, SI, SII – спазматическое сокращение ягодичной мышцы), Фрайберга (болезненность внутреннего вращения и приведения нижней конечности при разогнутом коленном суставе и одновременном сгибании тазобедренного сустава до угла 45°), Пейса (болезненность при аддукции бедра у сидящего со свешенными ногами пациента), HCLK тест (распрямление пораженной конечности у лежащего на спине пациента, пятка которого находится на противоположном колене). Перкуссия проекции правого тазобедренного сустава и движение в нем безболезненны, проба Патрика отрицательная. Гипалгезия по типу носков с 2 сторон. Функции тазовых органов не нарушены.

В общем анализе крови, мочи, коагулограмме отклонения не выявлены. В биохимическом анализе крови незначительно увеличены сахар крови – 7,33 ммоль/л, С-реактивный белок – 5,2 мг/л. Анализы крови на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис отрицательные.

Больная предоставила сделанные около года назад данные РКТ и спондилографии. По данным РКТ грудного отдела позвоночника выявлены сглаженность грудного кифоза, резкое снижение высоты межпозвоночных дисков Th11-Th12, Th12-L1, выраженные дегенеративные изменения всех замыкательных пластинок в виде остеосклероза и неровностей контуров, краевые остеофиты; выраженные дегенеративные изменения в дугоотростчатых суставах, диффузный остеопороз. На рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2 проекциях определяются увеличение поясничного лордоза, умеренное снижение высоты межпозвоночного диска LV-SI, неровность и уплотнение замыкательных пластинок тел позвонков, неравномерное сужение и субхондральный остеосклероз межпозвоночных пространств LV-SI.

Для уточнения нынешнего состояния больной было назначено дополнительное исследование, результаты которого приводятся ниже. По результатам МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлены МРТ-картина выраженных дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника, парамедианная грыжа межпозвоночного диска LV-SI 5 мм без сдавления корешков, задние протрузии LIII-LIV, LIV-LV

межпозвоночных дисков, спондилез L2-3, 3-4, 4-5 II степени, остеохондроз, спондилоартроз.

УЗ-исследование ягодичных мышц показало локальные структурные изменения мягких тканей правой грушевидной мышцы в области верхушки большого вертела бедренной кости и крестцово-подвздошного сочленения.

ЭНМГ стимуляционная нижних конечностей: ЭНМГ-признаки легкого аксонально-демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей по полинейропатическому типу. Изменения соответствуют сенсомоторной полинейропатии невоспалительного генеза.

На основании жалоб больной на острое возникновение болей после физической нагрузки, наличие сахарного диабета, остеопороза в анамнезе, данных клинико-неврологического обследования, отсутствия «красных флагов» (симптомов, характерных для специфической боли в спине), рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, РКТ грудного отдела позвоночника, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, УЗ-исследования ягодичных мышц, стимуляционной ЭНМГ нижних конечностей, федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической боли в спине [10–13] диагностирован миофасциальный болевой синдром (синдром грушевидной мышцы справа). Также диагностированы дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника, парамедианная грыжа межпозвоночного диска LV-SI, задние протрузии LIII-LIV, LIV-LV межпозвоночных дисков, остеохондроз, спондилез, спондилоартроз, диффузный остеопороз, диабетическая дистальная сенсомоторная полинейропатия. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа, постменопаузальный остеопороз.

## ЛЕЧЕНИЕ

В соответствии с поставленным диагнозом [11–13] пациентке было назначено следующее лечение:

- Информирование пациентки о причинах возникновения острой неспецифической боли в нижней части спины, о благоприятном прогнозе, ожидаемом регрессе боли и полном возвращении к прежней повседневной активности в случае выполнения ею назначений врача.
- Ступенчатый курс приема НПВП по следующей схеме: декскетопрофен (Дексалгин®, Berlin-Chemie/Menarini Pharma, GmbH, Германия) по 2 мл внутримышечно на 2 мл 0,5% раствора лидокаина w 1 раз в день №2 – под навигацией с помощью УЗИ. В последующем был осуществлен перевод на пероральный прием по 25 мг 3 раза в день в течение 3 дней. Учитывая наличие у пациентки СГМ справа, было решено ввести препарат в скомпроментированную мышцу.
- Тизанидин 2 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней.
- Берлитион® 300 мг 2 раза в день в течение 2 мес.
- Продолжать терапию гликлазидом и ралоксифеном в прежней дозировке.

Немедикаментозная терапия включала физиотерапевтическое воздействие: магнитолазеротерапию, пости-

зометрическую релаксацию и лечебную физкультуру. Магнитолазеротерапия проводилась ежедневно в течение 10 дней, чередуя режим сканирования и точечного воздействия на биологически активные точки.

В результате проведенного лечения выраженность болевого синдрома по ВАШ снизилась до 3 баллов уже к шестому дню заболевания, уменьшилась выраженность мышечно-тонического синдрома, пациентка стала ходить без помощи трости. Спустя 12 дней болевой и мышечно-тонический синдромы были купированы полностью. Пациентка вернулась к активному образу жизни, соблюдая рекомендации врача по гигиене движений. Уменьшилась выраженность гипалгезии в области стоп.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективную, патогенетически обоснованную тактику ведения больной с одним из вариантов МФС (СГМ) и коморбидной патологией (сахарный диабет, остеопороз).

Исходя из наиболее признанной в настоящее время теории патогенеза МФС, ишемический спазм мышцы развивается вследствие ее перегрузки, локального нарушения кровоснабжения, накопления медиаторов воспаления (субстанции P, простагландинов, капсаицина, брадикинина и др.), продуктов оксидантного стресса [14–16]. Они в свою очередь вызывают активацию болевых рецепторов, приводящую к рефлекторному сокращению мышцы. Наиболее часто описанный механизм характерен для тонических мышц, регулирующих статико-кинетическую функцию организма, в т. ч. грушевидной мышцы. Очевидно, что при выборе тактики лечения больных с СГМ целесообразно использовать комплексный подход, предусматривающий воздействие на различные звенья патогенеза формирования т. н. порочного круга боли [14–19].

Основные принципы терапии больных с СГМ заключаются в как можно более раннем начале лечения, снятии болевого синдрома, в т. ч. для профилактики его хронизации, сочетании патогенетической и симптоматической терапии с помощью медикаментозных средств и немедикаментозных методов [1]. Патогенетическое лечение должно быть направлено, прежде всего, на подавление процессов воспаления и спазма, борьбу с оксидантным стрессом. С этой целью используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), спазмолитики и антиоксидантные средства [13]. Общеизвестно, что препаратами первой линии при лечении болевых синдромов в нижней части спины являются НПВП, что нашло отражение в зарубежных руководствах и российских клинических рекомендациях [10, 13, 19].

Основной механизм действия НПВП направлен на ингибирование циклооксигеназ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – ферментов-катализаторов превращения свободных полиненасыщенных жирных кислот в медиаторы воспалительной реакции простагландины [20, 21].

В описанном клиническом случае у коморбидной больной с основным заболеванием в виде острого мио-

фасциального синдрома (синдрома грушевидной мышцы справа) без признаков вовлечения седалищного нерва, фоновым заболеванием в виде дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, остеохондроза, спондилоартроза, спондилеза, задних протрузий LIII-LIV, LIV-LV, парамедианной грыжи LV-SI межпозвонковых дисков, сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет II типа, диабетическая сенсомоторная полинейропатия и постменопаузальный остеопороз) имелась необходимость назначения лечения, исключающего полипрагмазию и повышающего приверженность пациента к лечению. Поскольку в развитии миофасциального болевого синдрома грушевидной мышцы замкнутый порочный круг «спазм-боль-спазм» в очаге воспаления является определяющей патогенетической реакцией [14–16], существовала необходимость адекватного и быстрого обезболивания препаратом с сильным продолжительным действием и с хорошей переносимостью в качестве средства первой линии НПВС. Данным критериям полностью соответствовал декскетопрофен, являющийся неселективным ингибитором ЦОГ с доказанными эффективностью при болевых синдромах и безопасностью применения [16, 20, 22]. Имеются публикации и об эффективности ступенчатой схемы терапии декскетопрофеном [16, 20].

Нестандартность приведенного случая у больной с острым миофасциальным болевым синдромом грушевидной мышцы без признаков вовлечения седалищного нерва заключается и в способе введения препарата – в грушевидную мышцу больной стороны. Быстрое наступление положительного эффекта является своеобразным дифференциально-диагностическим критерием правильности поставленного диагноза и выбора тактики ведения пациентки [1].

Таким образом, точками приложения воздействия оказывались и центральные, и периферические механизмы возникновения боли (блокада ЦОГ-1 и ЦОГ-2, механизмы центральной сенситизации) [11]. Кроме того, потенцирующий эффект реализуется через непосредственное воздействие на триггерную точку в области грушевидной мышцы, вызывающее прямое и рефлекторное влияние на структуры ЦНС, а также путем создания максимальной концентрации лекарства в очаге воспаления.

Выбор миорелаксанта был продиктован задачей минимизировать число назначаемых препаратов коморбидной больной. В связи с этим был назначен один из эффективных и безопасных препаратов этой группы – тизанидин (Сирдалуд, Novartis Pharma, AG Швейцария) [14, 17]. Являясь миорелаксантом центрального действия, способствующим торможению спинальных мотонейронов, Сирдалуд вызывает миорелаксацию. Важными являются и другие аспекты его механизма действия. Так, он усиливает анальгетический эффект НПВП на уровне центральной нервной системы, препятствуя передаче болевых импульсов. Кроме того, действуя через центральные α-адренергические пути, препарат обладает гастропротективным эффектом, подавляет выработку желудочного сока, предотвращает вызванные НПВП изменения глико-

протеинов и повреждение слизистой оболочки желудка [14, 18]. В связи с наличием гастропротективного эффекта Сирдалуда и коротким курсом лечения дексалгином, при отсутствии указаний на заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, больной не были назначены ингибиторы протонной помпы.

Наряду с миорелаксирующим эффектом Сирдалуда на весь организм в целом, использование одной из техник мануальной терапии – постизометрической релаксации грушевидной мышцы (ПИР), т. е. растяжения спазмированной мышцы до ее физиологической длины после максимального напряжения в сочетании с в/м введением дексалгина – способствовало более быстрому и стойкому снятию спазма грушевидной мышцы [1]. Однако для восстановления нормального метаболизма грушевидной мышцы требуется и удаление продуктов свободнорадикального окисления. Для этого необходимо назначение антиоксидантов, способствующих коррекции энергетического метаболизма за счет нормализации функций дыхательной цепи митохондрий, осуществляющих окислительное фосфорилирование, и других метаболических путей, поставляющих энергетические субстраты [23, 24]. У коморбидной больной, страдающей сахарным диабетом II типа, диабетической моторно-сенсорной полинейропатией, препаратом выбора из ряда антиоксидантов является тиоктовая (альфа-липоевая) кислота [25–27]. Этот препарат по праву считается «золотым стандартом» в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии [25–27]. Основанием для назначения тиоктовой кислоты является необходимость восполнить имеющийся при сахарном диабете ее дефицит. Обладая выраженным антиоксидантным эффектом, препарат повышает биодоступность глюкозы в различных тканях до нормального уровня, включая периферические нервы, что оказывает благоприятное влияние на восстановление энергетического метаболизма нервов [23, 27]. С учетом изложенного пациентке был назначен Берлитион® 300 мг 2 раза в день в течение 2 мес.

Безусловно, коррекция имеющегося у пациентки остеопороза также способствует более успешному лечению боли в спине у коморбидной больной [28, 29]. Лечение пациентов с миофасциальной болью должно включать не только медикаментозные меры с целью редукции

боли, но и психологическую поддержку, направленную на повышение мотивации больных на возобновление привычного уровня активности [30], что и было предпринято в представленном наблюдении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай продемонстрировал пример успешного, патогенетически обоснованного подхода к ведению больной с СГМ, обусловленным вертеброгенной патологией, и коморбидными заболеваниями: сенсорной полинейропатией на фоне сахарного диабета II типа и остеопорозом. Диагностика и лечение пациентки проводились на основании российских и зарубежных клинических рекомендаций. Ступенчатая схема назначения декскетопрофена – введение его в грушевидную мышцу с последующим переводом на пероральный прием – позволила значительно уменьшить выраженность боли уже через 5 дней лечения. Комплексное воздействие на спазмированную грушевидную мышцу с помощью таблетированного миорелаксанта в сочетании с постизометрической релаксацией позволили достаточно быстро купировать болевой синдром, профилактировать его хронизацию, повысить приверженность пациентки к физической активности и лечению в целом. Назначение тиоктовой кислоты преследовало две цели: улучшить метаболизм спазмированной мышцы и восстановить энергетический метаболизм периферических нервов. При этом использовался принцип рациональной полифармакотерапии. Купировать боль в спине с помощью одного препарата удается далеко не всегда, что и проиллюстрировал представленный случай. В соответствии с этим пациентке было назначено комплексное лечение, включавшее медикаментозные средства, усиливающие и взаимодополняющие терапевтический эффект, а также методы немедикаментозного воздействия.

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует как сложности, возникающие при ведении коморбидной больной, так и возможности успешного решения поставленных терапевтических задач.



Поступила / Received 09.11.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 26.11.2021  
Принята в печать / Accepted 01.12.2021

## Список литературы

1. Путилина М.В. Невропатия седалищного нерва. Синдром грушевидной мышцы. *Лечащий врач*. 2006;(2):29–37. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2006/02/4533450>.
2. Nopayian K., Song F., Riera R., Sambandan S. The clinical features of the piriformis syndrome: a systematic review. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2095–2109. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1504-9>.
3. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Миофасциальный синдром (синдром грушевидной мышцы) – подходы к диагностике, лечению. *РМЖ*. 2014;(28):2022. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Miofascialnyy\\_sindrom\\_sindrom\\_grushevidnoy\\_myshcy\\_podhody\\_k\\_dagnostike\\_lecheniyu/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Miofascialnyy_sindrom_sindrom_grushevidnoy_myshcy_podhody_k_dagnostike_lecheniyu/).
4. Michel F., Decavel P., Toussiot E., Tatu L., Aleton E., Monnieret G. et al. Piriformis muscle syndrome: diagnostic criteria and treatment of a monocentric series of 250 patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013;56(5):371–383. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.04.003>.
5. Ахмедова Г.М., Зимакова Т.В. Подгрушевидная седалищная нейропатия: клинические варианты и алгоритм терапии. *Практическая медицина*. 2012;2(57):129–131. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17664797>.
6. Siddiq A.B., Hossain S., Uddin M.M., Jahan I., Khasru M.R., Haider N.M., Rasker J.J. Piriformis syndrome: a case series of 31 Bang-ladeshi people with literature review. *Europ J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(2):193–203. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1853-0>.
7. Головачева В.А., Парфенов В.А. Лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли: современные рекомендации и новые подходы в фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(18):34–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-34-41>.
8. Головачева В.А., Головачева А.А., Голубев В.Л. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение.

- Медицинский совет.* 2021;(10):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-164-170>.
- Парфенов В.А. Мышечный спазм при боли в спине – патогенез, диагностика и лечение. *РМЖ.* 2003;(10):590. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Myshechnyy\\_spazm\\_pri\\_boli\\_v\\_spine\\_-\\_patogenez\\_diagnostika\\_i\\_lechenie/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Myshechnyy_spazm_pri_boli_v_spine_-_patogenez_diagnostika_i_lechenie/).
  - Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Ачкасов Е.Е., Баранцевич Е.Р., Барулин А.Е., Бахтатдзе М.А. и др. *Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины: клинические рекомендации.* М.; 2021. 47 с. Режим доступа: [https://painrussia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0\\_%D0%91%D0%A1\\_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91\\_2020\\_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20\(1\).pdf](https://painrussia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0_%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20(1).pdf).
  - Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3): 247–265. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206>.
  - Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов 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(25):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
  - 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>.
  - Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Тимофеев В.Т., Шеметов Д.А. Боль в спине в практике терапевта: тактика ведения, лечение. *Лечебное дело.* 2017;(1):16–23. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld\\_1\\_2017\\_16.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2017_16.pdf)
  - Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009;(1):19–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-diagnostika-i-lechenie-boli-v-nizhney-chasti-spiny>.
  - 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>.
  - Агасаров Л.Г., Беляева Е.А., Федоров С.Ю., Купеев П.В. Технология купирования миофасциального болевого синдрома. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018;25(2):91–96. <https://doi.org/10.2441/1609-2163-2018-16066>.
  - Выгонская М.С. Неспецифическая боль в нижней части спины: подходы к диагностике и лечению. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2017;117(9):142–146. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791142-146>.
  - Friedly J., Standaert C., Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010;21(4):659–677. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2010.08.002>.
  - Соловьева Э., Карнеев А., Федин А. Сочетанное применение Дексалгина и Нимесила в стадии обострения дорсопатии. *Врач.* 2007;(3):67–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974322>.
  - Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *InflammoPharmacology.* 2006;14(3–4):120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
  - Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextetopropfen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol.* 2008;8:11. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-8-11>.
  - Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний. *РМЖ.* 2014;22(13):960–965. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21919951>.
  - Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В., Зеленская А.В., Хананашвили Я.А., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2016;(3):4–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28090513>.
  - Нестерова М.В., Галкин В.В. Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;5(2):97–105. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2422>.
  - Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;(46):22–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21924301>.
  - Головачева В.А., Зиновьева О.Е. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. *Медицинский совет.* 2015;(7):18–22. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/205>.
  - Пизова Н.В., Пизов А.В. Боль в спине и остеопороз позвоночника в клинической практике. *Медицинский совет.* 2019;(18):119–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-119-126>.
  - Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине, ассоциированная с остеопорозом, – алгоритм ведения, подходы к терапии. *Клиницист.* 2012;(1):86–90. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bol-v-spine-assotsiirovannaya-s-osteoporozom-algoritm-vedeniya-podhody-k-terapii/viewer>.
  - Воробьева О.В. Болезненный мышечный спазм: диагностика и патогенетическая терапия. *Медицинский совет.* 2017;(5):24–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-24-27>.

## References

- Putilina M.V. Sciatic nerve neuropathy. Piriformis muscle syndrome. *Lechashchiy vrach.* 2006;(2):29–37. (In Russ.) Available at: <https://www.lvvrach.ru/2006/02/4533450>.
- Hopayian K., Song F., Riera R., Sambandan S. The clinical features of the piriformis syndrome: a systematic review. *Eur Spine J.* 2010;19(12):2095–2109. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1504-9>.
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Myofascial syndrome (piriformis muscle syndrome) – approaches to diagnosis, treatment. *RMJ.* 2014;(28):2022. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Miofascialnyy\\_sindrom\\_grushevodnoy\\_myschcy\\_podhody\\_k\\_diagnostike\\_lecheniyu/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Miofascialnyy_sindrom_grushevodnoy_myschcy_podhody_k_diagnostike_lecheniyu/).
- Michel F., Decavel P., Toussiroit E., Tatu L., Aleton E., Monnieret G. et al. Piriformis muscle syndrome: diagnostic criteria and treatment of a monocentric series of 250 patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013;56(5):371–383. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.04.003>.
- Akhmedova G.M., Zimakova T.V. Subgrushoid sciatic neuropathy: clinical options and algorithm of therapy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2012;2(57):129–131. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17664797>.
- Siddiq A.B., Hossain S., Uddin M.M., Jahan I., Khasru M.R., Haider N.M., Rasker J.J. Piriformis syndrome: a case series of 31 Bang-ladeshi people with literature review. *Europ J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27(2):193–203. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1853-0>.
- Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Treatment of acute nonspecific lumbosacral pain: modern recommendations and new approaches in pharmacotherapy. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2019;(18):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-34-41>.
- Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Golubev V.L. Practical principles of treatment of chronic nonspecific pain in the lower back and comorbid chronic insomnia: clinical observation. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2021;(10):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-164-170>.
- Parfenov V.A. Muscle spasm in back pain – pathogenesis, diagnosis and treatment. *RMZh = Russian Medical Journal.* 2003;(10):590. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Myshechnyy\\_spazm\\_pri\\_boli\\_v\\_spine\\_-\\_patogenez\\_diagnostika\\_i\\_lechenie/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Myshechnyy_spazm_pri_boli_v_spine_-_patogenez_diagnostika_i_lechenie/).
- Amelin A.V., Akhmadeeva L.R., Achkasov E.E., Barantsevich E.R., Barulin A.E., Bakhtatdze M.A. et al. *Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) lower back pain: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 47 p. (In Russ.) Available at: [https://painrussia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0\\_%D0%91%D0%A1\\_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91\\_2020\\_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20\(1\).pdf](https://painrussia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0_%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20(1).pdf).
- 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.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206>.
- Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
- 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>.
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Timofeev V.T., Shemetov D.A. Back pain in the therapist's practice: management tactics, treatment. *Lechebnoe delo.* 2017;(1):16–23. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld\\_1\\_2017\\_16.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2017_16.pdf).
- Parfenov V.A. Causes, diagnosis and treatment of pain in the lower back. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry,*

- Psychosomatics*. 2009;(1):19–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-diagnostika-i-lechenie-boli-v-nizhney-chasti-spiny>.
16. Khaibullina D.H., Maksimov Yu.N., Devlikamova F.I. Pain in the lower back. Analysis of a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):384–390. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-384-390>.
  17. Agasarov L.G., Belyaeva E.A., Fedorov S.Yu., Kupeev R.V. Technology of relief of myofascial pain syndrome. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2018;25(2):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-16066>.
  18. Vygonskaya M.S. Nonspecific low-back pain: approaches to diagnosis and treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(9):142–146. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791142-146>.
  19. Friedly J., Standaert C., Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010;21(4):659–677. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2010.08.002>.
  20. Solovyova E., Karneev A., Fedin A. Combined use of Dexamlin and Nimesil in the acute stage of dorsopathy. *Vrach*. 2007;(3):67–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974322>.
  21. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *InflammoPharmacology*. 2006;14(3–4):120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
  22. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-8-11>.
  23. Shavlovskaya O.A. Thiocctic acid: antioxidant therapy of neurological diseases. *RMJ*. 2014;22(13):960–965. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21919951>.
  24. Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V., Zelenskaya A.V., Khananashvili Ya.A., Nefedov D.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A. Antioxidants: classification, pharmacotherapeutic properties, use in practical medicine. *Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii = Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2016;(3):4–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28090513>.
  25. Nesterova M.V., Galkin V.V. Pathogenesis, classification, clinic and treatment of diabetic polyneuropathy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2422>.
  26. Khalimov Yu.Sh., Salukhov V.V. Thiocctic acid: from cellular mechanisms of regulation to clinical practice. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2012;(46):22–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21924301>.
  27. Golovacheva V.A., Zinovyeva O.E. Diabetic polyneuropathy: from science to practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(7):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/205>.
  28. Pizova N.V., Pizov A.V. Back pain and spinal osteoporosis in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-119-126>.
  29. Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Back pain associated with osteoporosis – management algorithm, approaches to therapy. *Klinitsist = Clinician*. 2012;(1):86–90. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bol-v-spine-assotsirovannaya-s-osteoporozom-algoritm-vedeniya-podhody-k-terapii/viewer>.
  30. Vorobyova O.V. Painful muscle spasm: diagnosis and pathogenetic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(5):24–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-24-27>.

#### Информация об авторах:

**Бельская Галина Николаевна**, д.м.н., профессор, заведующая Многопрофильным клинико-диагностическим центром, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; [belskaya@neurology.ru](mailto:belskaya@neurology.ru)

**Макаров Герман Васильевич**, к.м.н., врач-невролог, Многопрофильный клинико-диагностический центр, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; [makarov@neurology.ru](mailto:makarov@neurology.ru)

**Волковицкая Алла Дмитриевна**, врач-физиотерапевт, Многопрофильный клинико-диагностический центр, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; [volkovitskaya@neurology.ru](mailto:volkovitskaya@neurology.ru)

#### Information about the authors:

**Galina N. Belskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Multispecialty Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; [belskaya@neurology.ru](mailto:belskaya@neurology.ru)

**German V. Makarov**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Multispecialty Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; [makarov@neurology.ru](mailto:makarov@neurology.ru)

**Alla D. Volkovitskaya**, Doctor of Physical Therapy, Multispecialty Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; [volkovitskaya@neurology.ru](mailto:volkovitskaya@neurology.ru)

# Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии

**О.В. Хоперская**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, [smv250587@mail.ru](mailto:smv250587@mail.ru)

**Е.В. Енькова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, [enkova@bk.ru](mailto:enkova@bk.ru)

**Е.В. Киселева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>, [e.v.kiseleva@vrngmu.ru](mailto:e.v.kiseleva@vrngmu.ru)

**С.В. Шамарин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, [shamarin-med@yandex.ru](mailto:shamarin-med@yandex.ru)

**Е.Я. Сенцова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>, [4663602@gmail.com](mailto:4663602@gmail.com)

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

<sup>2</sup> Воронежская городская клиническая поликлиника №1; 394036, Россия, Воронеж, ул. Карла Маркса, д. 36

## Резюме

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии широко распространены среди пациенток репродуктивного периода, пик заболеваемости приходится на молодой возраст, часто при еще невыполненной репродуктивной функции. Онконастороженность медицинского сообщества обоснованна: заболеваемость раком шейки матки за последние 10 лет выросла на 24,6%, в структуре смертности от онкологических заболеваний в возрастной категории 30–39 лет цервикальный рак занимает 1-е место, составляя 23%. В то же время агрессивная тактика ведения заболевания у пациенток, еще не осуществивших свою репродуктивную функцию, сопряжена с потерей значимого объема цервикальных тканей и повышением частоты преждевременных родов. Наиболее остро стоит вопрос тактики ведения цервикальной неоплазии II степени тяжести, когда еще существует надежда на регресс заболевания, но при этом велик риск перехода в дисплазию III степени тяжести и впоследствии в инвазивный рак. Поиск диагностических маркеров, позволяющих спрогнозировать вероятность регресса и, наоборот, неблагоприятного течения заболевания, – важнейшая задача, решение которой позволит оптимизировать тактику в спорных клинических случаях и избежать лишней хирургической агрессии, улучшив перинатальные исходы пациенток, подвергшихся хирургическому лечению. Поиск новых экономически целесообразных и диагностически ценных маркеров, позволяющих предугадать течение заболевания и определиться с объемом необходимого оперативного лечения, продолжается, однако наиболее значимым по-прежнему остается определение коэкспрессии p16 и Ki-67 при иммуноцитохимическом исследовании и p16INK4a – при иммуногистохимическом. Диагностическая чувствительность определения коэкспрессии p16INK4a/Ki67 составляет 98,5%, а экспрессия p16INK4a при CIN II свидетельствует о том, что в 81% случаев имеется тенденция к прогрессивному течению заболевания.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека

**Для цитирования:** Хоперская О.В., Енькова Е.В., Киселева Е.В., Шамарин С.В., Сенцова Е.Я. Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):242–248. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-242-248>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Diagnostic markers of human papillomavirus persistence and progression of cervical intraepithelial neoplasia

**Olga V. Khoperskaya**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, [smv250587@mail.ru](mailto:smv250587@mail.ru)

**Elena V. Enkova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, [enkova@bk.ru](mailto:enkova@bk.ru)

**Elena V. Kiseleva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>, [e.v.kiseleva@vrngmu.ru](mailto:e.v.kiseleva@vrngmu.ru)

**Stanislav V. Shamarin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, [shamarin-med@yandex.ru](mailto:shamarin-med@yandex.ru)

**Elena Y. Sentsova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>, [4663602@gmail.com](mailto:4663602@gmail.com)

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

<sup>2</sup> Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; 36, Karl Marx St., Voronezh, 394036, Russia

## Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia is widespread among patients of the reproductive period, the peak of the incidence occurs at a young age, often when the reproductive function has not yet been performed. The oncological alertness of the medical community is justified: the incidence of cervical cancer has increased by 24.6% over the past ten years, and in the structure of cancer

mortality in the age group of 30–39 years cervical cancer occupies the 1st place accounting for 23%. The same time aggressive management of the disease in patients who have not yet performed their reproductive function is associated with the loss of significant volume of cervical tissues and an increase in the frequency of premature birth. The most acute issue is the tactics of managing cervical neoplasia of the second degree of severity, when there is still hope for the regression of the disease, but at the same time there is a high risk of transition to dysplasia of the third degree of severity and subsequently to invasive cancer. The search for diagnostic markers that allow predicting the probability of regression and, conversely, the unfavorable course of the disease is the most important task solution of which will allow optimizing tactics in controversial clinical cases and avoiding unnecessary surgical aggression, improving the perinatal outcomes of patients undergoing surgical treatment. The search for new economically feasible and diagnostically valuable markers allowing us to predict the course of the disease and determine the amount of necessary surgical treatment continues, but the most significant at this moment is still the determination of the co-expression of p16 and Ki-67 in immunocytochemical studies and p16INK4a in immunohistochemical studies. The diagnostic sensitivity of determining the co-expression of p16INK4a/Ki67 is 98.5%, and the expression of p16INK4a in CIN II indicates that in 81% of cases there is a tendency to a progressive course of the disease.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, papillomavirus infection, human papillomavirus

**For citation:** Khoperskaya O.V., Enkova E.V., Kiseleva E.V., Shamarin S.V., Sentsova E.Y. Diagnostic markers of human papillomavirus persistence and progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):242–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-242-248>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Невзирая на доступную визуальному осмотру локализацию патологического процесса, частота запущенных случаев рака шейки матки растет, что связано в большей степени с отсутствием в нашей стране организованной системы цервикального скрининга, а также первичной профилактики папилломавирусной инфекции. За последние 10 лет показатель вновь установленных случаев рака в РФ вырос на 24,6% [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в нашей стране рак шейки матки занимает второе место в структуре женской онкозаболеваемости в возрастной категории от 15 до 44 лет [3]. Имеется стойкая тенденция к «омоложению»: заболевание все чаще поражает женщин до 30 лет, которые в связи с социальными обстоятельствами часто еще не успели выполнить свою репродуктивную функцию [4, 5].

## ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА – ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Основная роль в патогенезе рака шейки матки и предшествующих заболеванию цервикальных интраэпителиальных неоплазий принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ) – эпителиотропному ДНК-содержащему вирусу из семейства *Papillomaviridae*. С ВПЧ за весь период репродукции встречаются 85% мужчин и женщин. Вероятность инфицирования в первые 2–3 года от начала половой жизни составляет 50–80% [6]. Пик заболеваемости приходится на возрастной период от 15 до 30 лет, достигая 18,6%, а по данным некоторых авторов, в определенных когортах до 25%. В более позднем возрасте распространенность папилломавирусной инфекции не превышает 9,9%, однако частота клинических форм заболевания возрастает<sup>1</sup> [7]. В 85–95% случаев инфекция

носит транзитный характер, причем вероятность и скорость элиминации вируса выше в более молодом возрасте, тенденция к персистенции и формированию цервикальной интраэпителиальной неоплазии наблюдается у пациенток старше 30 лет.

Сегодня известно более 200 типов ВПЧ, 40 из которых способны поражать эпителий шейки матки, влагалища, аногенитальной области. Наиболее онкогенны 16-й и 18-й типы: с их участием ассоциировано более 70% злокачественных новообразований шейки матки, в меньшей степени в опухолях данной локализации встречаются 31-й, 33-й, 45-й типы и другие штаммы, способные к инициации злокачественной трансформации<sup>2</sup> [8, 9].

Частота цервикальных интраэпителиальных неоплазий (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) в структуре гинекологической патологии составляет в среднем 20% [10]. Эффективность существующих методов лечения, прежде всего радиоволновой хирургии, достаточно высока и составляет 91%, однако каждая 10-я пациентка все же будет иметь рецидив заболевания, что сопряжено с повторными эксцизиями или расширением объема оперативного лечения. Разумеется, выявление неоплазии на ранних стадиях сопряжено с максимальной эффективностью органосохраняющего лечения и с сохранением репродуктивной функции пациенток [11]. Особую обеспокоенность медицинского сообщества вызывает рост онкопатологии у молодых женщин: сегодня почти 1/3 пациенток онкогинекологических стационаров – девушки моложе 25 лет, рак шейки матки при этом – лидирующее заболевание в данной возрастной категории [12]. Наряду со сложившимся модным трендом отложенного материнства, который сам по себе связан с увеличением экстрагенитальной заболеваемости, проведенные нерожавшим пациенткам конизации вносят значимый вклад в печальную статистику неблагоприятных перинатальных исходов [13, 14].

<sup>1</sup> ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation. *Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018*. Available at: [https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS\\_FS.pdf](https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS_FS.pdf).

<sup>2</sup> ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation. *Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018*. Available at: [https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS\\_FS.pdf](https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS_FS.pdf).

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Недостаточная чувствительность и специфичность основного скринингового теста, используемого в РФ, – слабые места вторичной профилактики рака шейки матки. Чувствительность традиционной цитологии – мазков на предметных стеклах, зафиксированных и окрашенных по Папаниколау, составляет всего 62,5%, по данным зарубежных авторов. Отметим, что подавляющее большинство мазков, взятых в наших лечебных учреждениях, не фиксируются, а соответственно, и об окраске по Папаниколау вряд ли может идти речь. Вероятно, окрашивание по Романовскому – Гимзе сказывается на результатах цитологических заключений не лучшим образом. Более того, около 10% цитологических мазков оказываются неудовлетворительного качества из-за неравномерного распределения, малого количества или загрязненности (кровью, слизью) биоматериала. Большая чувствительность характерна для жидкостной цитологии, появившейся в нашей стране в 2011 г. Прежде всего, при данной методике исследования весь биоматериал сохраняется в транспортной среде, за счет чего снижается число неадекватных заключений. Более качественная визуализация позволяет детально рассмотреть неровности ядерной мембраны, гетерогенность хроматина, что повышает общую репрезентативность микропрепаратов. Однако и жидкостная цитология не панацея, ее информативность не превышает 72,9%. Таким образом, при высокой специфичности цитологического исследования его чувствительность не превышает в среднем 70%. По данным ряда авторов, результат цитологии не совпадает с гистологическим заключением в 25–30% случаев: так, при цитологическом результате LSIL (плоскоклеточном интраэпителиальном поражении низкой степени злокачественности) в 26% случаев гистологами установлена CIN II, в 5% – CIN III [15].

Высокую чувствительность и специфичность демонстрирует тест на ВПЧ, являющийся основой цервикального скрининга в ряде стран и наконец-то введенный в нашей стране в качестве котеста или альтернативы цитологическому исследованию. Особенно значимо определение вирусной нагрузки: высокая (от  $10^7$  копий/мл) и умеренная (от  $10^5$  до  $10^7$  копий/мл) свидетельствуют о риске персистенции вируса и прогрессии цервикальной неоплазии. Согласно клиническим рекомендациям, наиболее удобной и часто используемой во врачебной практике является система гибридизации в растворе Hybride Capture 2 system (Digene-тест, Qiagen), одобренный FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) как скрининговый метод. В сравнении с цитологическим исследованием он имеет большую чувствительность (94,6–97,3 против 55–74%), высокую прогностическую ценность отрицательного результата, близкую к 100%, хотя и меньшую специфичность для выявления CIN тяжелой степени [16, 17].

Также заслуживает внимания PreTect HPV-Proofer assay (Proofer; Norchip AS, Norway), определяющий полноразмерную матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) генов E6 и E7 ВПЧ, чувствительность которого для CIN II составляет 85,7%, а специфичность – 88,9%. Присутствие онкобелков в клиническом материале ассоциировано с высоким риском персистенции вируса и онкопрогрессии.

Золотым стандартом в определении степени тяжести цервикального поражения является гистологическое исследование биоптатов шейки матки, взятых под кольпоскопическим контролем из мест с предположительно наиболее далеко зашедшим процессом. Однако наиболее ценным и, к огромному сожалению, не всегда совпадающим с первоначальным гистологическим заключением, выполненным даже при мультифокальной прицельной биопсии, остается гистологическое заключение после полноценной эксцизии всей зоны трансформации, что часто сопряжено с потерей большого объема тканей шейки матки.

Инфицирование ВПЧ приводит к нарушению созревания и дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия, что морфологически выражается нарушением нормальной стратификации, базальноклеточной гиперплазией, гиперхромией, утратой полярности, увеличением размеров ядер, высокой митотической активностью, деформацией ядерной мембраны, появлением койлоцитоза, гипер- и паракератоза. Степень выраженности патологических изменений определяется по глубине поражения эпителия: CIN I – дискариотические клетки парабазального типа занимают нижнюю треть эпителия, CIN II – недифференцированные клетки занимают до 2/3 эпителия, CIN III – изменения захватывают весь пласт эпителия.

Гистологическое заключение по исследованию биопсийного материала дает представление о тяжести поражения в настоящий момент, однако судить о вероятности дальнейшего развития заболевания в каждом конкретном случае возможно, лишь опираясь на среднестатистические данные. Так, в течение трехлетнего интервала наблюдения CIN I подвергнется регрессу с вероятностью 57%, CIN II – 43%, а CIN III – 32%, риск прогрессии составляет 11, 22 и 20% соответственно, тогда как в остальных случаях неоплазии стабилизируются, и сохраняется динамическое равновесие между иммунной системой организма-хозяина и вирусом.

В связи с необходимостью прогнозирования течения заболевания и выбора адекватной тактики ведения, что особенно актуально у пациенток молодого возраста, в особенности еще не осуществивших свою репродуктивную функцию, при гистологическом заключении CIN II научное сообщество занято поиском маркеров, позволяющих просчитать вероятность прогрессии заболевания.

Последние достижения в области молекулярной биологии создали платформу для детального изучения молекулярного патогенеза рака шейки матки на клеточном и субклеточном уровнях и побудили исследователей искать новые биологические маркеры.

К общепризнанным и высокоэффективным молекулярно-биологическим тестам, внедренным в практическую деятельность врачей, относят определение коэкспрессии p16 (ингибитор циклинзависимых киназ) и Ki-67 (маркер пролиферации) при иммуногистохимическом исследовании и p16INK4a – при иммуногистохимическом. Экспрессия p16INK4a ассоциирована с увеличением количества онкобелков E6 и E7 и косвенно свидетельствует о переходе пролиферативной инфекции в интегративную стадию [18]. Чувствительность p16INK4a для CIN II – 81%, специфичность – 95,4%, а коэкспрессии обоих маркеров – 98,5 и 100% соответственно [19].

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРЕДИКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ

Известно, что микробиом влагалища является первой линией контакта с инфекцией, от состояния которого зависит характер взаимодействия инфекционного агента с организмом хозяина. Помимо прямого защитного действия за счет выработки молочной кислоты и перекиси водорода, доказана способность микробиоты влагалища модулировать генную экспрессию. Установлены отрицательная взаимосвязь между наличием папилломавирусной инфекции и CIN с нормальным биоценозом, где преобладают лактобациллы, за исключением *L. iners*, и положительная – с вагинальным дисбиозом (преобладание условно-патогенной микрофлоры: *Atopobium*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia*). ВПЧ-позитивные пациентки с LSIL, получавшие терапию препаратами, содержащими лактобактерии, имели большие шансы на элиминацию вируса [20].

Носительство бактериальных и вирусных генитальных инфекций – кофактор персистенции ВПЧ. Особая роль в развитии цервикального рака отмечена при инфицировании хламидиями, микоплазмами, трихомонадами, гонореей. Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1–2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр согласно современным представлениям являются комутагенами, способствуя прогрессии неоплазии и препятствуя регрессу при лечении. Раньше ВПГ рассматривали как онкогенный вирус, приписывая ему этиологическую роль в развитии цервикального рака [21]. В настоящий момент доказано, что самостоятельно ВПГ не может привести к канцерогенезу, и даже вирус Эпштейна – Барр встречается в образцах изучаемого онкозаболевания достоверно чаще, однако роль вирусных ассоциаций в утяжелении течения дисплазии при коинфицировании с ВПЧ неоспорима [22].

В работе Р.Д. Зардиашвили проведен протеомный анализ цервиковагинальной жидкости, в результате которого были установлены белки-маркеры, ассоциированные с высоким риском канцерогенеза: SBSN, PIGR, IVL, H1F0, HP, LYPD3<sup>3</sup>.

Также ученые проанализировали протеом вирусных частиц 12 типов, а затем определяли антитела к установленным протеинам в сыворотке крови. Антитела к различным ранним ВПЧ-белкам (наиболее часто встречался

Анти-E7) выявлены в 2 раза чаще при инвазивной карциноме, чем при CIN I. HPV16 специфичные антитела в сыворотке присутствовали в 0% случаев CIN 0/I, 21,2% – CIN II/III и 45,5% – при наличии инвазии [23].

В последние годы большое внимание уделяется поиску эпигенетических модификаций человеческого генома, ассоциированных с риском развития онкологических заболеваний, ввиду того, что эпигенетические нарушения могут приводить к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста [24]. К 2016 г. было проанализировано более 100 генов человека на предмет наличия метилирования, и около 10 из них были связаны с развитием HSIL (плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени) и цервикального рака, в наибольшей степени: *CADM1*, *EPB41L3*, *FAM19A4*, *MAL*, *PAX1* и *SOX1*. В работе M.K. Kim et al. (2016) установлена диагностическая значимость метилирования генов *ADCYAP1*, *PAX1*, *MAL* и *CADM1* в выявлении рака шейки матки: чувствительность составила 79,2, 75, 70,8 и 52,1%, а специфичность – 92, 94, 94,7 и 94% соответственно [25]. Более того, в фокусе исследований оказались не только человеческие гены, в работах также определяли метилирование генов вируса. Ученые пришли к выводу, что эпигенетические модификации поздних генов ВПЧ 16-го типа (*L1* и *L2*) также ассоциированы с цервикальным раком [26, 27]. Поиск новых генов, модификация которых может быть причастна к цервикальному канцерогенезу, продолжается: в частности, в последних работах доложено, что наличие метилирования гена *WIF1* может иметь прогностическую ценность, достигая 75,2% при инвазивной карциноме (при NILM (отсутствии интраэпителиальных изменений и злокачественных процессов) – 2,2%)<sup>4</sup>. Потенциальным маркером онкопрогрессии является количественное определение метилирования промоторного участка гена *POU4F3* при помощи полимеразной цепной реакции из образцов жидкостной цитологии [28].

В литературе также имеются сведения о возможной прогностической ценности определения таких маркеров, как HSP 70 (белки теплового шока 70), ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2), сурвивин, p53, Bcl-2 (B-cell lymphoma 2 – В-клеточная лимфома), эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor – EGF), белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста, определение теломерной активности, экспрессии мРНК человеческой теломеразы обратной транскриптазы [13].

В связи с тем, что исход инфицирования вирусом зависит от диалога инфекционного агента с иммунной системой организма-хозяина, разумным представляется использование в прогнозировании течения заболевания методов оценки иммунного статуса. К основным из них относятся определение уровня популяций лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов, фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, а также функциональной активности лимфоцитов, естественных киллеров и нейтрофилов [13].

<sup>3</sup> Зардиашвили М.Д. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров цервиковагинальной жидкости при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 120 с.

<sup>4</sup> Амирханян А.С. Особенности диагностики и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 186 с.

Еще одним перспективным направлением исследования является определение экспрессии малых декодирующих молекул РНК *miR*, а также мРНК генов человека [29]. Малые молекулы РНК участвуют в процессах клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптозе, морфогенезе, противовирусной защите и онкогенезе [30]. В исследованиях определяли *miR-21*, *miR-92a*, *miR-211*, *miR-124*, *miR-143*, *miR-646*, *miR-141* и *miR-542-3p* [31]. Чувствительность определения уровня экспрессии *miR-143*, к примеру, составила 73,3%, специфичность – 77,85%, снижение экспрессии ниже 0,32 у. е. ведет к увеличению риска прогрессии неоплазии в 9,63 раза. Чувствительность определения экспрессии мРНК генов *Mki67*, *BCL-2*, *ESR1*, *PGR* для цервикального рака при наличии ВПЧ высокого онкогенного риска в количестве > 10<sup>3</sup> копий вируса в образце составила 88,9%<sup>5</sup>. М.С. Князева и др. определяли уровень экспрессии *miR-126*, *miR-21*, *miR-1246*, *miR-182* в эпителии шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени тяжести с целью определения вероятности прогрессии. Изолированно ни одна мРНК прогностической ценностью не обладала, тогда как расчет соотношений концентраций реципрокных пар мРНК продемонстрировал чувствительность 0,71–0,92, а специфичность – 0,86 [32].

<sup>5</sup> Чернова В.Ф. Клинико-морфологические и молекулярные критерии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин различного возраста: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. 145 с.

Сравнить диагностическую ценность вышеприведенных исследований затруднительно в связи с использованием разных методов на неоднородных по уровню интраэпителиального поражения и вирусной нагрузки группах пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор рациональной тактики ведения пациенток репродуктивного возраста должен основываться на надежных диагностических предикторах наличия или отсутствия прогрессии неоплазии в инвазивный рак. Поиск новых экономически целесообразных и диагностически ценных маркеров, позволяющих предугадать течение заболевания и определиться с объемом необходимого оперативного лечения, продолжается, однако наиболее значимым в настоящий момент по-прежнему остается определение коэкспрессии p16 и Ki-67 при иммуноцитохимическом и p16INK4a – при иммуногистохимическом исследованиях. Диагностическая чувствительность определения коэкспрессии p16INK4a/Ki67 составляет 98,5%, специфичность достигает 100% в сравнении с цитологическим исследованием и тестированием на ВПЧ.

Поступила / Received 23.09.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2021  
Принята в печать / Accepted 15.10.2021

## Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2018. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2019. 236 с. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0817/biblio03.php>.
- Broutet N., O'Neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization; 2014. 408 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1).
- Bekos C., Schwameis R., Heinze G., Gärner M., Grimm C., Joura E. et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6383. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24882-2>.
- Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Джаджихия Л.К. *Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика)*. М.: Политехника-Сервис; 2015. 71 с. Режим доступа: [https://intelmed.ru/files/science\\_item/70/Учебное%20пособие%20для%20Московской%20области%202015%20г%20диагностики%20и%20лечения%20РШМ.pdf](https://intelmed.ru/files/science_item/70/Учебное%20пособие%20для%20Московской%20области%202015%20г%20диагностики%20и%20лечения%20РШМ.pdf).
- Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report*. 2021. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- Любасовская Л.А., Мелкумян А.Р., Дубоделов Д.В., Родченко Ю.В., Муравьева В.В., Кондрахин А.П. и др. Опыт применения женских гигиенических средств, содержащих пробиотический штамм *Lactobacillus acidophilus*, у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе для профилактики оппортунистических инфекций влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):126–131. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.126-1316>
- Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И., Полозников А.А., Киселев В.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. *Акушерство и гинекология*. 2016;(7):17–21. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.7.17-21>.
- Lowy D.R. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J Clin Invest*. 2016;126(1):5–11. <https://doi.org/10.1172/JCI85446>.
- Rao Q., Shen Q., Zhou H., Peng Y., Li J., Lin Z. Aberrant microRNA expression in human cervical carcinomas. *Med Oncol*. 2012;29(2):1242–1248. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9830-2>.
- Wyber R., Vaillancourt S., Perry W., Mannava P., Folaranmi T., Celi L.A. Big data in global health: improving health in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2015;93(3):203–208. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139022>.
- Брико Н.И., Лопухов П.Д. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(2):10–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-10-15>.
- Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Важнова В.М., Кешьян Л.В. Беременность у женщин после лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(1):28–32. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/0ab/stada.pdf>.
- Малева Т.М. (ред.). *Ежемесячный мониторинг социально-экономического положения и самочувствия населения: 2015 г. – ноябрь 2018 г.* М.: Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 2018. 58 с. Режим доступа: [http://socinst.ru/sites/default/files/news/Мониторинг\\_полный\\_15-06-2018.pdf](http://socinst.ru/sites/default/files/news/Мониторинг_полный_15-06-2018.pdf).
- Методические рекомендации по профилактике рака шейки матки*. М.; 2018. Режим доступа: [http://khmr.ru/spetsialistam/recom/recom\\_PRSHM.docx](http://khmr.ru/spetsialistam/recom/recom_PRSHM.docx).
- Роговская С.И., Липова Е.В. (ред.). *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей*. М.: StatusPraesens; 2014. 832 с.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамова Г.Р., Белокриницкая Т.Е. и др. *Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы ведения больных)*. М.; 2017. 54 с. [https://kraszdrav.ru/assets/documents/Protokolo\\_po\\_sheyke\\_matke\\_MZ\\_RF\\_ot\\_02.11.201707.11.2017%2014:05.pdf](https://kraszdrav.ru/assets/documents/Protokolo_po_sheyke_matke_MZ_RF_ot_02.11.201707.11.2017%2014:05.pdf).
- Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Хлебкова Ю.С. Предраковые поражения шейки матки тактика ведения. *Медицинский совет*. 2016;(12):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-112-118>.
- Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., Гудцова Т.Н., Двандненко К.В. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и P16/

- INK4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(1):8–15. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-1>.
20. Curty G., de Carvalho P.S., Soares M.A. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):222. <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>.
  21. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. *Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии*. М.: Российская медицинская академия последипломного образования; 2009. 49 с.
  22. Вознесенская Н.В., Насыров Р.А., Трубникова Л.И., Савинова Н.А., Кометова В.В. К вопросу о роли вирусной инфекции в развитии диспластических процессов на шейке матки. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2012;(3):48–54. Режим доступа: <http://medbio.ulsu.ru/images/numbers/2012/3-2012.pdf>.
  23. Ewaisha R., Panicker G., Maranian P., Unger E.R., Anderson K.S. Serum Immune Profiling for Early Detection of Cervical Disease. *Theranostics*. 2017;7(16):3814–3823. <https://doi.org/10.7150/thno.21098>.
  24. Mikeska T., Craig J.M. DNA methylation biomarkers: cancer and beyond. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):821–864. <https://doi.org/10.3390/genes5030821>.
  25. Kim M.K., Lee I.H., Lee K.H., Lee Y.K., So K.A., Hong S.R. et al. DNA methylation in human papillomavirus-infected cervical cells is elevated in high-grade squamous intraepithelial lesions and cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(2):e14. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e14>.
  26. Lorincz A.T. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention. *Acta Cytol*. 2016;60(6):501–512. <https://doi.org/10.1159/000450595>.
  27. Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vinciguerra M. DAPK1 Promoter Methylation and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135078>.
  28. Kocsis A., Takács T., Jeney C., Schaff Z., Koiss R., Járny B. et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial (n > 6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1119–1133. <https://doi.org/10.1002/ijc.30534>.
  29. Wu Y., Shi B., Ding X., Liu T., Hu X., Yip K.Y. et al. Improved prediction of RNA secondary structure by integrating the free energy model with restraints derived from experimental probing data. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(15):7247–7259. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv706>.
  30. Nassirpour R., Mehta P.P., Yin M.J. miR-122 regulates tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by targeting AKT3. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079655>.
  31. Wang W.T., Zhao Y.N., Yan J.X., Weng M.Y., Wang Y., Chen Y.Q., Hong S.J. Differentially expressed microRNAs in the serum of cervical squamous cell carcinoma patients before and after surgery. *J Hematol Oncol*. 2014;7:6. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-6>.
  32. Князева М.С., Присяжная Т.С., Забегина Л.М., Смирнова О.А., Михетько А.А., Берлев И.В., Малек А.В. Прогностическое значение анализа микроРНК в клетках цервикального эпителия при дисплазии легкой степени. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(4):66–75. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-66-75>.

## References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *The state of oncological care for the population of Russia in 2018*. Moscow: Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0817/biblio03.php>.
3. Broutet N., O'Neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization; 2014. 408 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1).
4. Bekos C., Schwameis R., Heinze G., Gärner M., Grimm C., Joura E. et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6383. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24882-2>.
5. Krasnopolsky V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Dzhadzhikhia L.K. *Cervical intraepithelial neoplasia (diagnosis, treatment, prevention)*. Moscow: Politekhnik-Servis; 2015. 71 p. (In Russ.) Available at: [https://intelmed.ru/files/science\\_item/70/Учебное%20пособие%20для%20Московской%20области%202015%20г%20диагностики%20и%20лечения%20РШМ.pdf](https://intelmed.ru/files/science_item/70/Учебное%20пособие%20для%20Московской%20области%202015%20г%20диагностики%20и%20лечения%20РШМ.pdf).
6. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report*. 2021. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
7. Lyubasovskaya L.A., Melkumyan A.R., Dubodelov D.V., Rodchenko Yu.V., Muravyeva V.V., Kondrakhin A.P. et al. Experience of using feminine hygiene products containing the probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* in women of reproductive age and in postmenopausal women for the prevention of opportunistic vaginal infections. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(9):126–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9>.
8. Bayramova G.R., Fayzullin L.Z., Korolkova A.I., Poloznikov A.A., Kiselev V.I. Screening of cervical cancer: what is new in world practice. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(7):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.7-17-21>.
9. Lowy D.R. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J Clin Invest*. 2016;126(1):5–11. <https://doi.org/10.1172/JCI85446>.
10. Rao Q., Shen Q., Zhou H., Peng Y., Li J., Lin Z. Aberrant microRNA expression in human cervical carcinomas. *Med Oncol*. 2012;29(2):1242–1248. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9830-2>.
11. Wyber R., Vaillancourt S., Perry W., Mannava P., Folaranmi T., Celi L.A. Big data in global health: improving health in low- and middle-income coun-tries. *Bull World Health Organ*. 2015;93(3):203–208. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139022>.
12. Brico N.I., Lopukhov P.D. Need to Control HPV-Associated Diseases. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(2):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-10-15>.
13. Serova O.F., Zarochentseva N.V., Vazhnova V.M., Kesh'yan L.V. Pregnancy in women after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2010;(1):28–32. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/0ab/stada.pdf>.
14. Maleva T.M. (ed.). *Monthly monitoring of the socio-economic situation and well-being of the population: 2015 – November 2018*. Moscow: Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 2018. 58 p. (In Russ.) Available at: [http://socinst.ru/sites/default/files/news/Мониторинг\\_полный\\_15-06-2018.pdf](http://socinst.ru/sites/default/files/news/Мониторинг_полный_15-06-2018.pdf).
15. *Methodological recommendations for the prevention of cervical cancer*. Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: [http://khmrbr.ru/spetsialistam/recom/recom\\_PRSHM.docx](http://khmrbr.ru/spetsialistam/recom/recom_PRSHM.docx).
16. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. (eds.). *The cervix, the vagina, the vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practicing physicians*. Moscow: StatusPraesens; 2014. 832 p. (In Russ.)
17. Adamyan L.V., Artyuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramova G.R., Belokrinitskaya T.E. et al. *Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention: clinical guidelines (patient management protocols)*. Moscow; 2017. 54 p. (In Russ.) Available at: [https://kraszdrav.ru/assets/documents/Protokol\\_po\\_sheyke\\_matke\\_MZ\\_RF\\_ot\\_02.11.201707.11.2017%2014.05.pdf](https://kraszdrav.ru/assets/documents/Protokol_po_sheyke_matke_MZ_RF_ot_02.11.201707.11.2017%2014.05.pdf).
18. Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R., Khlebikova Yu.S. Precancerous cervical lesions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(12):112–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-112-118>.
19. Dimitriadis T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A., Gudskova T.N., Dvadenko K.V. Prognostic relevance of Ki-67 and P16/INK4a markers in histological diagnosis of cervical dysplasia. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(1):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-1>.
20. Curty G., de Carvalho P.S., Soares M.A. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):222. <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>.
21. Podzolokva N.M., Sozaeva L.G., Osadchev V.B. *Папилломавирусная и герпетические инфекции в акушерстве и гинекологии*. Moscow: Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2009. 49 p. (In Russ.)
22. Voznesenskaya N.V., Nasyrov R.A., Trubnikova L.I., Savinova N.A., Kometova V.V. On the role of viral infection in the development of dysplastic processes in the cervix. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2012;(3):48–54. (In Russ.) Available at: <http://medbio.ulsu.ru/images/numbers/2012/3-2012.pdf>.

23. Ewaisha R., Panicker G., Maranian P., Unger E.R., Anderson K.S. Serum Immune Profiling for Early Detection of Cervical Disease. *Theranostics*. 2017;7(16):3814–3823. <https://doi.org/10.7150/thno.21098>.
24. Mikeska T., Craig J.M. DNA methylation biomarkers: cancer and beyond. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):821–864. <https://doi.org/10.3390/genes5030821>.
25. Kim M.K., Lee I.H., Lee K.H., Lee Y.K., So K.A., Hong S.R. et al. DNA methylation in human papillomavirus-infected cervical cells is elevated in high-grade squamous intraepithelial lesions and cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(2):e14. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e14>.
26. Lorincz A.T. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention. *Acta Cytol*. 2016;60(6):501–512. <https://doi.org/10.1159/000450595>.
27. Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vinciguerra M. DAPK1 Promoter Methylation and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135078>.
28. Kocsis A., Takács T., Jeney C., Schaff Z., Koiss R., Járay B. et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial (n > 6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1119–1133. <https://doi.org/10.1002/ijc.30534>.
29. Wu Y., Shi B., Ding X., Liu T., Hu X., Yip K.Y. et al. Improved prediction of RNA secondary structure by integrating the free energy model with restraints derived from experimental probing data. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(15):7247–7259. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv706>.
30. Nassirpour R., Mehta P.P., Yin M.J. miR-122 regulates tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by targeting AKT3. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079655>.
31. Wang W.T., Zhao Y.N., Yan J.X., Weng M.Y., Wang Y., Chen Y.Q., Hong S.J. Differentially expressed microRNAs in the serum of cervical squamous cell carcinoma patients before and after surgery. *J Hematol Oncol*. 2014;7:6. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-6>.
32. Knyazeva M.S., Prisyazhnaya T.S., Zabagina L.M., Smirnova O.A., Mikhethko A.A., Berlev I.V., Malek A.V. Prognostic value of microRNA assessment in cervical epithelial cells of patients with mild dysplasia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(4):66–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-66-75>.

### Информация об авторах:

**Хоперская Ольга Викторовна**, к.м.н., врач первой категории, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; Воронежская городская клиническая поликлиника №1; 394036, Россия, Воронеж, ул. Карла Маркса, д. 36; [smv250587@mail.ru](mailto:smv250587@mail.ru)

**Енькова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; [enkova@bk.ru](mailto:enkova@bk.ru)

**Киселева Елена Владимировна**, к.м.н., врач высшей категории, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; Воронежская городская клиническая поликлиника №1; 394036, Россия, Воронеж, ул. Карла Маркса, д. 36; [e.v.kiseleva@vnrngmu.ru](mailto:e.v.kiseleva@vnrngmu.ru)

**Шамарин Станислав Вячеславович**, к.м.н., врач высшей категории, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; [shamarin-med@yandex.ru](mailto:shamarin-med@yandex.ru)

**Сенцова Елена Яковлевна**, врач первой категории, Воронежская городская клиническая поликлиника №1; 394036, Россия, Воронеж, ул. Карла Маркса, д. 36; [4663602@gmail.com](mailto:4663602@gmail.com)

### Information about the authors:

**Olga V. Khoperskaya**, Cand. Sci. (Med.), 1<sup>st</sup> Category Physician, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; 36, Karl Marx St., Voronezh, 394036, Russia; [smv250587@mail.ru](mailto:smv250587@mail.ru)

**Elena V. Enkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; [enkova@bk.ru](mailto:enkova@bk.ru)

**Elena V. Kiseleva**, Cand. Sci. (Med.), Highest Category Physician, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; 36, Karl Marx St., Voronezh, 394036, Russia; [e.v.kiseleva@vnrngmu.ru](mailto:e.v.kiseleva@vnrngmu.ru)

**Stanislav V. Shamarin**, Cand. Sci. (Med.), Highest Category Physician, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; [shamarin-med@yandex.ru](mailto:shamarin-med@yandex.ru)

**Elena Ya. Sentsova**, 1<sup>st</sup> Category Physician, Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; 36, Karl Marx St., Voronezh, 394036, Russia; [4663602@gmail.com](mailto:4663602@gmail.com)